

«КРИОТЕХНОМЕД»

КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЯ

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Рецензент – д.м.н., профессор
ПЕТРОВА М.В.



Издание осуществлено
ООО «КриоТехноМед»
при грантовой поддержке
Фонда «Сколково»

Авторский коллектив:

<i>Шевелев Олег Алексеевич,</i>	д.м.н., профессор
<i>Бутров Андрей Валериевич,</i>	д.м.н., профессор
<i>Ходорович Надежда Анатольевна,</i>	д.м.н., профессор
<i>Смоленский Андрей Вадимович,</i>	д.м.н., профессор
<i>Каленова Ирина Евгеньевна,</i>	д.м.н.
<i>Бояринцев Валерий Владимирович,</i>	д.м.н., профессор
<i>Чебоксаров Дмитрий Васильевич,</i>	к.м.н.
<i>Шаринова Ирина Анатольевна,</i>	врач реаниматолог
<i>Аржадеев Сергей Александрович,</i>	врач психиатр-нарколог

Методические рекомендации основаны на опыте применения терапевтической гипотермии на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов, в Клинической больнице №1 Управления делами Президента РФ, в Республиканском психоневрологическом диспансере Республики Мордовии, Институте спортивной медицины Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма.

Методические рекомендации предназначены для студентов старших курсов, обучающихся по специальности «лечебное дело», ординаторов и стажеров кафедр анестезиологии и реаниматологии, практикующих врачей.



СОДЕРЖАНИЕ

Обозначения и сокращения	6
Введение	7
1. Терапевтическая гипотермия в доказательной медицине	10
1.1. Гибернотерапия (искусственная зимняя спячка)	10
1.2. Терапевтическая гипотермия в 50-х – 80-х годах XX века	15
2. Методики ТГ второй половины XX века	19
3. Современная терапевтическая гипотермия	23
3.1. Современные методики терапевтической гипотермии	27
3.2. Аппаратная терапевтическая гипотермия	32
3.2.1. Методики и оборудование для ОТГ	32
3.2.2. Селективная церебральная гипотермия (КЦГ)	35
3.2.3. Селективная церебральная гипотермия (назофарингеальное охлаждение)	38
4. Тепловой баланс головного мозга	39
4.1. Особенности поддержания теплового баланса головного мозга	40
4.2. Патогенетическая роль церебральной гипертермии	41
4.3. Не инвазивная СВЧ-радиотермометрия головного мозга	42
5. Типовые механизмы вторичных повреждений нейронов и нейропротективные эффекты гипотермии	46
5.1. Типовые механизмы вторичных повреждений нейронов	46
5.2. Механизмы гипотермической нейропротекции	48
5.3. Цитопротекторные программы при гипотермии	51
6. Протоколы аппаратной КЦГ	55
6.1. КЦГ в спортивной медицине	55
6.2. КЦГ в остром периоде у больных инсультом	58
6.3. КЦГ у пациентов с алкогольной болезнью	61
6.4. Материально-техническое обеспечение	63
Литература	66

Обозначения и сокращения

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения

ТГ– терапевтическая гипотермия

ОТГ– общая ТГ

КЦГ – краниocereбральная (локальная) гипотермия

ВЧД – внутричерепное давление

СЛР – сердечно-легочная реанимация

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

АИК – аппарат искусственного кровообращения

ФНБК – феномен не восстановленного кровотока

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ГАМК – гамма-амино-масляная кислота

ВАК – возбуждающие аминокислоты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

ВВЕДЕНИЕ

Применение тепла и холода с лечебными целями имеет, пожалуй, самую древнюю историю среди прочих стихийно возникших способов облегчения страданий больного. В самых разнообразных вариантах нагревание или охлаждение тканей используют, практически, во всех клинических специальностях и сегодня. Методики и оборудование для их воплощения чрезвычайно разнообразны, а число технологий - обширно. Особый интерес вызывает опыт терапевтического применения холода. Это связано с тем, что данное направление практической медицины в начале XXI века переживает период своеобразного ренессанса - широкого распространения методик воздействия низкими температурами на организм и управления температурой тела, органов и тканей при терапии различных нозологий.

Местное охлаждение издавна применяли для облегчения боли и зуда, лихорадки, уменьшения отека и воспалительной реакции, кровотечений и кровоизлияний, для лечения ожогов. Тысячелетиями медицина накапливала практический опыт применения охлаждающих средств в лечении и профилактике самых разнообразных болезней.

Охлаждение тканей в области формирования местного патологического процесса, а при лихорадке (горячке) - больших участков тела и головы, прочно вошло в медицинскую практику в средние века. В XIX веке лечебное действие холода стало приобретать доказательные основы. Были открыты базовые механизмы терморегуляции и описаны основные реакции организма на охлаждение. Ледяные компрессы, охлаждающие ванны и душ целенаправленно применяли для лечения различных заболеваний, с профилактическими целями и аргументировано обсуждали значение холода как важного фактора закаливания организма.

В практике военно-полевой хирургии широко использовали холодовую анестезию. Факт того, что при локальном понижении температуры тканей заметно снижается их чувствительность, послужил основой проведения хирургических вмешательств, в первую очередь ампутаций конечностей, с использованием глубокой местной гипотермии, которая к тому же способствовала уменьшению кровотечения. Холодовая анестезия широко применялась в военно-полевых условиях Н.И. Пироговым и даже во время Великой Отечественной войны известным хирургом С.С. Юдиным.

Особенно интересными оказались факты единичных случаев положительного влияния общего охлаждения организма на выживаемость раненых с тяжелой военной травмой. Удивительные случаи «воскрешения» людей после утопления в ледяной воде, получения обширных ран и большой кровопотери в условиях переохлаждения стали причиной предположений о возможном использовании глубокого охлаждения всего организма для лечения тяжелых заболеваний и даже с целью продления жизни.

Однако холод в большинстве случаев был и продолжает оставаться одним из наиболее агрессивных факторов внешней среды. Расширение ареала обитания человека и освоение крайнего Севера и крайнего Юга, космоса, стратосферы и океанов связано с преодолением агрессивного действия холода. Это явилось побудительной причиной исследований холодовой болезни и её осложнений, поиска средств и способов лечения и предупреждения последствий переохлаждения организма.

Углубленное изучение физиологических и патогенетических реакций, развивающихся в связи с охлаждением организма и формированием состояния гипотермии (от греч. *hypo-* + *thermē* теплота), предпринятое в XX веке, позволило выявить основные отрицательные и положительные эффекты действия холода, очертить медицинские направления использования холодовых воздействий на биологические объекты.

Было показано, что снижение температуры тела или отдельных органов до определенного уровня способно существенно и обратимо повлиять на метаболизм. Гипотермия обуславливает заметное понижение уровня потребления кислорода и повышает устойчивость тканей к гипоксии. При понижении температуры уменьшается продукция биологически активных веществ и сигнальных молекул, ограничиваются межклеточные взаимодействия. Понижение температуры нейронов приводит к угнетению импульсной активности, замедлению проведения возбуждения, ограничению синаптических связей.

Путем воздействия холодом и в зависимости от особенностей применения низких температур оказалось возможным вызывать значительные и направленные изменения в развитии местных и системных механизмов регуляции. Кроме того, было показано, что понижение температуры способно эффективно прерывать развитие патогенетических реакций, что оказалось особенно важным в терапии неотложных состояний.

Появление технических возможностей использования холода в широком температурном диапазоне (до -196°C) обусловило формирование ряда направлений «криомедицины» (греч. *kryo* - холод), включающих методы длительного хранения органов и тканей, криохирургию и терапевтическую гипотермию. Впрочем, термины криохирургия и криотерапия в настоящее время ассоциируются в основном с методиками, использующими экстремально низкие температуры, тогда как для индукции терапевтической гипотермии обычно применяют умеренно низкие температуры (не ниже -30°C).

В настоящее время температуру органов, тканей или всего организма понижают чаще всего для решения следующих задач:

- а) вызвать обратимое угнетение функции органов в целях повышения сроков переживания ими тотальной ишемии и гипоксии в хирургии, трансплантологии и неотложной медицине;
- б) обеспечить подавление патогенетических механизмов развития патологии путем обратимого угнетения функций органов и систем организма;
- в) вызвать повышение неспецифической резистентности организма в целях профилактики заболеваний и повышения устойчивости к экстремальным воздействиям.

Высокая терапевтическая эффективность применения низких температур всегда была ведущим мотивом не только практического их применения, но и поиска основных закономерностей формирования системных, органных и клеточных реакций организма при охлаждении. В большей части они были выяснены уже к середине XX века. Однако, только в связи с развитием новых фундаментальных представлений о стресс-протекторных системах клетки, сформированных на уровне генома, представления о механизмах влияния терапевтической гипотермии на патологические процессы стали достаточно полными, что позволило по-новому рассматривать методики холодового воздействия в комплексе терапии различных заболеваний.

Около 30 лет назад была сформулирована концепция о «прекондиционировании», которую описали R. Lange и C.E. Murry [1, 2]. Феномен ишемического preconditionирования заключается в повышении метаболической толерантности клеток к ишемии, гипоксии и реперфузии после предъявления нескольких коротких периодов субтерминальной острой ишемии. В частности, было показано, что воспроизведенные в экспериментах несколько эпизодов 5-ти минутной окклюзии коронарных артерий способствуют уменьшению объема повреждения сердечной мышцы при последующей полной окклюзии почти в два раза. Эффект preconditionирования был показан не только применительно к миокарду, но и к головному мозгу, внутренним органам. Описаны периоды раннего и позднего preconditionирования, удаленного preconditionирования и посткондиционирования.

При исследовании механизмов preconditionирования оказалось, что основную роль в увеличении метаболической толерантности играют стресс-протекторные системы клеток, активация которых связана с экспрессией генов раннего реагирования. При этом, действие различных по происхождению раздражителей, определенной интенсивности и предъявляемых по определенной схеме, например, таких, как ишемия, гипоксия и реперфузия, а применительно к рассматриваемой нами теме - охлаждение тканей, способно сформировать цитопротекторный фенотип, значимо повышающий устойчивость клетки к последующим воздействиям терминальной интенсивности. В тоже время, направленность внутриклеточной генной регуляции при достижении определенной силы и длительности действия чрезвычайных раздражителей может сформировать цитодеструктивный фенотип и ускорить гибель клетки за счет активации апоптоза или по некробиотическому пути.

Открытие эндогенных, генетически детерминированных и исключительно стабильных цитопротекторных программ позволило подойти к идее направленного воздействия на них с терапевтическими целями. В настоящее время формируется особое научное направление, в основе которого лежат генетические подходы воздействия на эндогенные клеточные программы с целью формирования устойчивого цитопротекторного фенотипа в остром периоде нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда.

Ишемическое preconditionирование и понижение температуры оказались теми ключевыми способами воздействия, которые наиболее значимо влияют на формирование цитопротекторного фенотипа и, не смотря на различия в характере инициации, объединены общими механизмами реализации эффектов.

Важно подчеркнуть, что общее охлаждение организма традиционно доминирует и широко применяется в неотложной медицине, преследуя цель в первую очередь защиты мозга после тотальной остановки кровообращения, при кардиохирургических вмешательствах, в ряде случаев при черепно-мозговой травме и инсультах. В тоже время, большой позитивный опыт применения селективного охлаждения головного мозга кажется более привлекательным, поскольку позволяет сформировать в первую очередь церебральную гипотермию с выраженными эффектами нейропротекции, уменьшая риск развития осложнений общей гипотермии. Однако, краниocereбральная гипотермия продолжает оставаться не заслуженно забытой.

Появление новых фактов и очевидно неполно реализованный терапевтических потенциал гипотермии, побудили появление данной работы, обобщающей теорию и практический опыт применения в медицине комплекса методик и оборудования, существо которых состоит в различных способах отведения тепла для понижения температуры отдельных участков тела, органов или всего организма, сосредотачиваясь преимущественно именно на краниоцеребральной гипотермии.

1. Терапевтическая гипотермия в доказательной медицине.

Не пренебрегая результатами большого исторического опыта применения холода с лечебными целями, мы будем отталкиваться от периода становления гипотермии в доказательной медицине, начало которому положили работы Fay T, Bigelow W, а также Laborit H., Huguenard P, Goldblat A. и их коллег, выполненные в 1940-1955 г.г. [4,5]

Впечатляющие результаты применения общей гипотермии с соответствующим фармакологическим сопровождением, полученные у крайне тяжелых больных и во время кардиохирургических вмешательств, способствовали широкому распространению методик, практическое применение которых, впрочем, всегда опережало фундаментальные исследования.

В СССР, благодаря работам Неговского В.А., Бакулева А.Н., Мешалкина Е.Н., Букова В.А., Зольникова С.М., Дарбиняна Т.М., Бунатяна А.А. и мн. других корифеев отечественной медицины, начиная с середины XX века, стали широко применяться методики терапевтической гипотермии в сочетании с нейровегетативными блоками. Гипотермия существенно увеличивала устойчивость органов и тканей, в первую очередь, головного мозга, к ишемии, гипоксии и реперфузии, ограничивая объем развития патогенетических реакций. Эти же доказанные факты и сегодня определяют особое положение методик терапевтической гипотермии в сердечно-сосудистой хирургии и нейрохирургии, реаниматологии, травматологии и неврологии, прежде всего, потому, что до настоящего времени не разработаны другие столь же эффективные способы и средства защиты мозга у пациентов, находящихся в крайне тяжелых состояниях.

Действие холода всегда связано с определенным риском развития осложнений и побочных эффектов терапевтической гипотермии. В частности, нежелательная интраоперационная¹ гипотермия формирует развитие большого числа осложнений и требует дополнительных средств терапии, существенно удлиняя период выздоровления.

Тем не менее, вот уже более 60-ти лет, переживая периоды от повсеместного увлечения до почти полного забвения, терапевтическая гипотермия применяется в самых разных медицинских специальностях, впервые заявив о себе как метод гибернотерапии.

1.1. Гибернотерапия² (искусственная зимняя спячка)

Еще в 1863 г. А. П. Вальтер, экспериментируя на кроликах, пришел к выводу, что снижение температуры тела увеличивает безопасность хирургического вмешательства. Впервые в 1902 г. Симпсон применил термин «искусственная гибернация» или «холо-

1 - интраоперационная гипотермия возникает во время оперативных вмешательств, проводимых в условиях общей анестезии, миорелаксации и применении препаратов, нарушающих терморегуляцию.

2 - от гибернация – англ. Hibernation – бездействие, зимняя спячка, состояние физиологического торможения обмена веществ и регуляторных процессов.

довой наркоз» для обозначения особого состояния, развивающегося в условиях общей анестезии и охлаждения организма, показав, что эфирный наркоз увеличивает безопасность использования искусственной гипотермии у теплокровных, снижая интенсивность реакций организма на охлаждение.

Позднее Темпл-Фей и Ален (1940) использовали простое «охлаждение под наркозом» для лечения онкологических больных. Однако собственно исследования гибернотерапии начались с появления методики потенцированной анестезии, включающей применение медикаментозных средств, не обладающих самостоятельным анестезирующим действием, но способствующих подавлению функциональной активности систем организма, угнетению болевого возбуждения и усиливающих действие анестетиков (миорелаксанты, ганглиолитики, симпатолитики, антигистаминные препараты, производные фенотиазина, барбитураты и пр.). Голдблат и Гюенар в 1951 г. обозначили такой подход как «анестезия с регулируемым торможением вегетативной нервной системы» или «анестезия без анестетиков». О роли гипотермии в этот период еще не было речи, а методику рассматривали как фармакодинамическую терапию с использованием «литических коктейлей» (термин введен П. Гюенаром в 1951 г.).

Не смотря на явное опережение фундаментальных исследований, практическое применение фармакодинамической терапии было, безусловно, революционным по результатам, полученным у крайне тяжелых пациентов. Впервые удалось достичь весьма эффективной защиты от шока и послеоперационных осложнений. Кроме того, был обнаружен феномен «потенцированной анестезии» при гипотермии, позволивший значительно уменьшить объем вводимых препаратов и негативные последствия длительной общей анестезии.

Облегчение анестезии связывали с уменьшением процессов возбудимости в организме при действии «литических коктейлей» и снижением уровня обмена веществ. Обнаружение факта того, что угнетение метаболизма и ограничение избыточного возбуждения при шоке способствует общей защите организма, сформировало предположение о возможной позитивной роли понижения температуры тела, результатом чего также является угнетение всех биологических реакций.

Было обнаружено, что достаточная вегетативная блокада с помощью «литических» смесей блокирует реакции организма человека на охлаждение, по сути, превращая его в пойкилотермный организм. Резко угнетается метаболическая теплопродукция, в том числе за счет блокады мышечной дрожи при переохлаждении, облегчается физическая теплоотдача в связи с периферической вазодилатацией. В этих условиях понижение температуры тела развивается даже без принудительного охлаждения, приближаясь к температуре окружающей среды, а гипотермию рассматривали как дополнительный лечебный фактор. Собственно, из сочетания фармакодинамической терапии и охлаждения возник термин и метод искусственной гибернации (1951 г.).

Важно отметить, что эмпирический подход в развитии метода гибернотерапии превалировал, но опирался на фундаментальные представления об адаптации, гомеостазе, стрессе и шоке, которые сформировались к тому времени на основе работ К. Бернара, У. Кэннона и Г. Селье. Обсуждение механизмов гибернотерапии середины прошлого века продолжает оставаться достаточно интересным и сегодня.

Прежде всего, авторы гибернотерапии исходили из понимания того, что постулат К.Бернара (1878 г.) «...поддержание постоянства условий жизни в нашей внутренней среде – необходимый элемент свободной и независимой жизни» очевиден только для физиологических состояний. В крайне тяжелых состояниях, когда действие факторов внешней среды или чрезвычайно быстрое развитие патологии требует чрезмерных затрат на компенсацию нарушенного гомеостаза, стремление организма восстановить внутреннее равновесие становится для него губительным.

Гомеостатические механизмы, мощно закрепленные эволюцией, и по биологической сущности являющиеся защитными, в экстремальных условиях превращаются в механизмы патогенеза, в патологические реакции, способные привести к фатальным последствиям. Из этого следует, что одной из первоочередных задач ургентной медицины является не активация, а подавление реакций защиты у пациентов в крайне тяжелых состояниях. Это, казалось бы, парадоксальное положение А.Лабори пояснял следующим: «То, что мы называем «феноменом защиты», защищает нашу дифференциацию от среды...нашу свободу по отношению к ней. Защищая свободу нашей жизни, эта реакция не защищает жизни как таковой» [6]. Более того, весьма жесткая заданность границ допустимых гомеостатических вариаций внутренней среды у человека существенно ограничивает его возможности адаптации. В этом смысле гораздо более «свободными» оказываются, например, хладнокровные организмы и естественно гибернирующие животные (например суслики), допускающие обратимые изменения внутренней среды, не только температуры, в более широких пределах.

Далее авторы гибернотерапии обосновывали избранные подходы в терапии тяжелых состояний и моделировали условия для подавления избыточного возбуждения и чрезмерных энергозатрат. «Искусственная гибернация пытается вызвать регрессию, возвращение организма к предыдущей стадии развития» [6], то есть превратить теплокровный организм в хладнокровный, бодрствующий – в гибернирующий, с возможностью переживания больших амплитуд колебания гомеостаза без негативных последствий.

Иначе говоря, если организм не может справиться с тяжелым состоянием, то для спасения жизни следует подавить присущую ему способность к реагированию, необходимо понизить все проявления жизни, погрузить в состояние «искусственной зимней спячки».

Проведение параллелей между искусственной и естественной гибернацией, имеющих, впрочем, не только внешние сходства, сейчас воспринимается скорее, как дань уровню знаний того времени. Тем не менее, общая посылка была весьма важна при становлении лечебных методик.

Экспериментальные и клинические исследования, выполняемые с самого начала применения гибернотерапии, позволили составить объективную картину событий, развивающихся в условиях гипотермии и применения «литических коктейлей».

Во время гибернотерапии у пациентов в крайне тяжелых состояниях весьма характерными оказались реакции системы дыхания – снижался ритм и глубина дыхания, понижалось потребление кислорода без признаков аноксии тканей на фоне компенсированного алкалоза. Снижались показатели систолического и диастолического артериального давления, увеличивалось время предсердно-желудочкового проведения [7]. В пределах умеренной гипотермии (+33-30°C) эти изменения были функциональны и

обратимы. Гипотермия приводила к снижению свертываемости крови, обусловленному существенным уменьшением протромбина.

Общая гипотермия организма, сама по себе является мощным стрессорным фактором. Однако, нейро-вегетативная блокада, достигаемая применением «литических» смесей, эффективно предупреждала развитие каких-либо заметных нейро-эндокринных или моторных реакций на переохлаждение. Более того, длительная гибернация предупреждала структурные повреждения надпочечников, развивающиеся при шоке. Уменьшались и даже исчезали типичные признаки, характерные для «шоковых» надпочечников (гиперемия с кровоизлияниями в мозговом и корковом слоях, повреждения пучкового слоя). У искусственно гибернирующих животных, переживших тяжелый экспериментальный шок, и у пациентов, оперированных по поводу узлового зоба в условиях общей гипотермии, щитовидная железа находилась в состоянии функционального покоя [8]. В экспериментах на животных, подвергнутых общему охлаждению, также было показано отсутствие реакции гипофиза и надпочечников после экстремальных воздействий и на введение тропных гормонов. Интересно, что в такого рода условиях значительно снижался объем поражения слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта у животных с ожоговым шоком.

Полученные факты хорошо иллюстрировали возможности гибернотерапии в предупреждении развития осложнений фазы шока стадии тревоги общего адаптационного синдрома по Г. Селье.

Существенно, что при падении температуры тела от +37,7°C до +34,5°C уровень основного обмена и потребление кислорода достоверно понижался, а энцефалографический контроль состояния мозга в этих условиях выявил сходство активности с таковой во время медикаментозного сна. При температуре тела ниже +28°C исчезала медленно волновая активность и превалировали низкоамплитудные высокочастотные колебания на электроэнцефалограмме.

По мере внедрения гибернотерапии в практику неотложной медицины и хирургии отрабатывались технологии погружения пациента в состояние гибернации, поддержания жизнеспособности организма в течение длительной гипотермии и выведения из этого состояния.

Сигналом к началу охлаждения обычно являлся момент спонтанного понижения температуры тела после введения «литических» смесей, также способствующих метаболической депрессии. Было замечено, что раннее и энергичное отведение тепла в условиях недостаточной премедикации вызывало развитие выраженной мышечной дрожи, тахикардии, ацидоза и угнетения дыхания. Не редкими были случаи активного сопротивления организма резкому охлаждению, которые характеризовались высоким уровнем симпатикотонии и моторной активности. Подавление термогенеза вызывали введением наркотических и седативных средств, симпатолитиков и миорелаксантов.

Технологии охлаждения при гибернотерапии ограничивались погружением пациента в ванну с ледяной водой и применением пузырей со льдом, укладываемых в области проекций магистральных судов.

Глубина гипотермии являлась важнейшим фактором, определяющим результаты гибернотерапии. Собственно, пределы допустимого уровня понижения температуры тела были определены в соответствии с особенностями реагирования сердечно-сосудистой системы.

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что понижение температуры на 6-7°C вызывало развитие допустимого уровня брадикардии и умеренное удлинение атрио-вентрикулярной задержки. Давление в камерах сердца понижалось, уменьшался сердечный выброс и развивалась общая депрессия кровообращения, но в пределах, не угрожающих жизни. При температуре тела ниже +30°C резко понижалось артериальное давление, удлинялся интервал P-Q, а общая длительность систолы увеличивалась за счет удлинения комплекса QRS. Прекращение охлаждения приводило к восстановлению соотношений фаз в сердечном цикле, а углубление гипотермии грубо нарушало деятельность сердца [9].

Типичное развитие нарушений сердечной деятельности при понижении температуры тела начиналось с удлинения комплекса QRS с картиной блокады ножек пучка Гиса, после чего развивалась фибрилляция желудочков или асистолия. Данная закономерность развития расстройств деятельности сердца определила предельные границы рекомендуемой гипотермии – не ниже +30°C.

В экспериментах на собаках исследовали более глубокое охлаждение, вызывающее развитие общей гипотермии ниже +27°C. Во время индукции гипотермии такой глубины уменьшение числа кардиальных осложнений удавалось достичь благодаря использованию более глубокой фармакодинамической блокады.

Необходимость применения длительной гипотермии различной глубины изменила отношение к составу «литических коктейлей», допуская разнообразие прописей применительно к поставленным клиническим задачам, расширив возможности гипертотерпии.

Выведению из состояния гипотермии также придавали большое значение, поскольку скорость выхода из гипотермии существенно сказывалась на эффективности терапии и исходах заболеваний. Предпочтение было отдано спонтанному согреванию, а активный обогрев пациента начинали только в условиях полного восстановления сердечного ритма и отношений фаз сердечного цикла. Быстрый обогрев пациента допускали только при условии дополнительной фармакодинамической терапии.

Достаточно четко в гипертотерпии выделились направления, связанные с особенностями технологии и областями применения. Действительно, весьма различными оказались подходы применения искусственной гипотермии в общей и сердечно-сосудистой хирургии, в нейрохирургии, акушерстве и неонатологии, при шоке и сепсисе.

Вряд ли целесообразно давать более полную картину особенностей клинического применения методик гипертотерпии середины прошлого века. Однако нам кажется важным для более полного представления материала остановиться на некоторых положениях, обусловивших появление и развитие нового для того времени метода терапии.

Прежде всего, напомним справедливое мнение авторов гипертотерпии о том, что необходимость поддержания гомеостаза затрудняет адаптацию в экстремальных состояниях. Стремление сохранить постоянство внутренней среды, требует от организма напряжения всех систем регуляции. Избыточное напряжение формирует реакции дистресса по Г. Селье, несущие в себе хорошо известные негативные последствия. В крайне тяжелых состояниях, при шоке, операционной травме, глобальных расстройствах регуляции, стремление организма, как единой системы, восстановить внутренний ба-

ланс приводит к еще более значимым расстройствам регуляции. Фармакодинамическая терапия и гипотермия разрывают или затрудняют формирование любых взаимосвязей, не способствуя восстановлению гомеостаза, но и не позволяя включаться системам регуляции в разрушительные процессы. На этапах декомпенсации, уязвимость организма в большой степени определяется именно единством реагирования и для того, чтобы пережить катастрофу и снова объединиться, системам регуляции организма следует размежеваться.

Именно так организованы механизмы экстренного реагирования во многих органах и системах организма [10]. В частности, в остром периоде ишемии миокарда, в течение первых 5-15 и более минут окклюзии коронарных артерий, на уровне интракардиальной нервной системы формируются тормозные процессы, резко ограничивающие афферентно-эфферентные взаимодействия. Сердце в начальной фазе острого повреждения «автономизируется» и это предупреждает его вовлечение в системные реакции организма, ограничивая опасность развития вторичных повреждений. С процессами интраорганного торможения связано развитие периодов атипичного и безболевого течения ишемии миокарда, и значительного снижения уровня реагирования сердца на вагосимпатическую стимуляцию. Схожими оказываются механизмы интраорганного торможения при прямом и опосредованном остром повреждении желудка и двенадцатиперстной кишки. Интересно, что органы гастро-дуоденального комплекса, как и сердце, в такого рода состояниях не только «ускользают» от центральных регулирующих, а при патологии – разрушающих влияний, но меняют отношения внутри системы, затрудняя взаимосвязи между своими отделами (кардиальный-пилорический-фундальный отделы и т.д.). [11]

Наращение автономности регуляции органов в экстремальных состояниях, «независимость» от центра, создают условия, предупреждающие вовлечение их в генерализованное возбуждение. Применительно к ситуации острого повреждения, например, сердца, развитие афферентно-эфферентного «ускользания» может оказаться спасительным для всего организма.

Достижение позитивных результатов применения гипертотерпии, по-видимому, в большой степени связано с тем, что данная методика воспроизводит фрагменты типовых реакций эндогенной защиты в системах регуляции организма в чрезвычайных состояниях.

Нейровегетативная блокада прочно вошла в практику неотложной медицины, тогда как терапевтическая гипотермия продолжала оставаться вспомогательной методикой.

1.2. Терапевтическая гипотермия в 50-х – 80х годах XX века

В 1960 г. вышла монография В.А. Неговского «Оживление организма и искусственная гипотермия» [12] обобщающая основные мировые достижения в области экспериментального и клинического изучения терапевтической гипотермии.

Основной причиной обращения классика реаниматологии к гипотермии явился поиск средств и методов удлинения сроков клинической смерти на период более 5-6 минут, в течение которого можно достичь полного и стойкого восстановления жизненных функций организма. В данном подходе, в отличие от гипертотерпии, основная роль в продлении периода обратимых изменений органов и тканей при тотальной ишемии и ги-

поксии принадлежала гипотермии, разумеется, с соответствующим фармакологическим сопровождением.

В сердечно-сосудистой хирургии и нейрохирургии гипотермия применялась особенно часто для защиты мозга от ишемических и реперфузионных осложнений, борьбы с шоком и послеоперационной гипертермией.

Как специальный метод искусственная гипотермия нашла свое применение в первую очередь в качестве средства обеспечения безопасности хирургических вмешательств при манипуляциях на сердце, преследуя цель защиты мозга в условиях тотального угнетения кровообращения. Впервые такое вмешательство в условиях гипотермии у больного с пороком сердца синего типа было выполнено Мак-Квистом (1949). При хирургической коррекции врожденных пороков сердца гипотермию особенно широко применяла группа канадских ученых во главе с Бигелоу (1950).

В 50-х годах прошлого столетия понижение температуры тела при хирургических вмешательствах применяли Бакулев А.Н., Шамов В.Н., Вишневский А.А., Мешалкин Е.Н. и многие другие известные хирурги СССР. Об успехах использования гипотермии свидетельствовал тот факт, что смертность при кардиохирургических вмешательствах, проводимых при пониженной температуре тела по сравнению с операциями, выполненными в условиях нормотермии, понизилась с 13,7% до 5,5%. При коррекции сложных пороков сердца период относительно безопасного выключения общего кровообращения без применения аппарата искусственного кровообращения составил более 15-20 минут. Такого рода факты подчеркивали сближение исследований применения гипотермии в хирургии и реаниматологии с работами по оказанию помощи при терминальных состояниях, с проблемами восстановления угасающих или только что угасших жизненных функций организма.

В хирургической практике тех лет наиболее распространенными способами понижения температуры тела пациентов было наружное охлаждение, например, путем погружения пациента в ванну с ледяной водой (до 2/3 поверхности тела) и размещения в проекциях магистральных сосудов пузырей со льдом.

Для более мягкой индукции гипотермии использовали специальные охлаждающие одеяла, в которых находились трубки с циркулирующей холодной водой, или «холодовые камеры», где обнаженная поверхность тела обдувалась холодным воздухом.

Применение такого рода методик в середине XX века не избежало критики, в основе которой лежали вполне справедливые замечания по поводу развития плохо управляемой гипотермии, а также в связи с фактами холодового повреждения покровов тела и поражения нервных стволов в области отведения тепла. Для предотвращения указанных недостатков были разработаны различные подходы. В частности, Laine P. [13] была предложена методика экстракорпорального охлаждения крови для индукции общей гипотермии. В экспериментах кровь из крупной артерии пропускали через силиконовую трубку, погруженную в ледяную воду, и возвращали, либо в эту же артерию, либо в вену. Использовали и методики перфузии органов, в том числе головного мозга, холодными растворами.

Поскольку основной областью применения гипотермии являлась хирургия, чрезвычайно важно было выделить необходимый уровень понижения температуры всего

организма, достаточного для защиты различных органов, переживающих прекращение кровообращения на длительный срок. Экспериментальные исследования легли в основу рекомендаций понижения температуры при операциях на магистральных сосудах до +27-30°C, а при операциях на сердце до +26-28°C. Глубокая гипотермия удлиняла допустимый срок пережатия полых вен и аорты на период 15-20 минут и более без последующих нарушений функций жизненно важных органов, тогда как при нормотермии он не должен был превышать 3-5 минут. При температуре тела +24-25°C даже полуторачасовое прекращение кровообращения не приводило к необратимым расстройствам, связанным с поражениями спинного и головного мозга у собак [14].

Постепенно накапливались факты, свидетельствовавшие о значимом увеличении допустимого времени выключения кровообращения, остановки сердца и дыхания, по мере углубления гипотермии, что было особенно важно при проведении вмешательств без аппарата искусственного кровообращения. Однако и здесь были обнаружены ограничения, связанные, в частности, с уровнем средней летальной температуры человека при гипотермии, которая была определена на основании многочисленных наблюдений и оказалась в пределах +24-26°C. Достижение этих предельных температур обязательно сопровождается появлением на ЭКГ характерных признаков нарушений деятельности сердца (удлинение интервала P-Q, комплекса QRS, аритмии, электромеханическая диссоциация и пр.), включая появление специфического «потенциала повреждения» или волн Осборна.

Зубец Осборна (Osborn wave), который также называют зубцом J или «гипотермическим зубцом», представляет собой хорошо выраженный поздний положительный зубец, следующий за комплексом QRS, либо зазубренность на нисходящем колене зубца R [15]. Начальная часть сегмента ST расположена высоко (имеется подъем точки J), что отражает нарушения ранней реполяризации желудочков и проявляется при гиперкальциемии и других патологических состояниях (рис. 1).

Уровень средней летальной температуры обусловлен в первую очередь нарастающими нарушениями деятельности сердца и глубокой блокадой функций отделов цен-

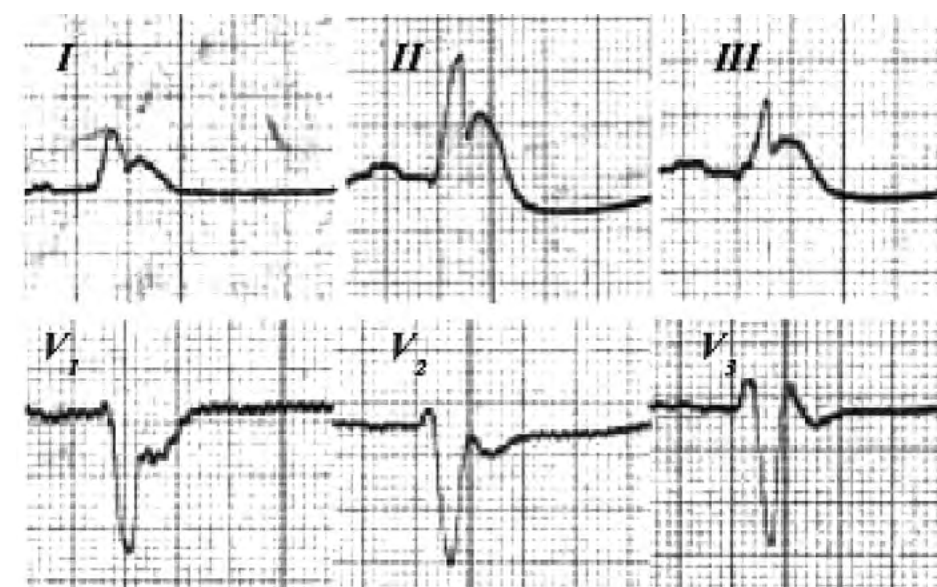


Рис. 1. Зубец Осборна (Osborn wave), зарегистрирован у пациента в состоянии гипотермии.

тральной нервной системы. По мере понижения температуры головного мозга в первую очередь угасала активность коры больших полушарий (около +25°C), а при более низких температурах – деятельность дыхательного центра.

Весьма интересными оказались данные о метаболизме мозга при гипотермии. Еще в 1950 г. было установлено, что потребление кислорода мозгом при температуре тела +28°C снижается на 50% и на 80% - при +25°C [16]. При этом объемная скорость кровотока в ткани мозга при таком уровне гипотермии уменьшается более чем в три раза. В этих условиях, не смотря на существенное снижение потребления кислорода, артерио-венная разница увеличивается на 20-30%, что объясняется уменьшением объема протекающей крови в связи с депрессией общего кровообращения.

Было также установлено, что при понижении температуры прогredientно угнетается окислительное фосфорилирование, достигая своего минимума при температуре +25-26°C, а дальнейшее понижение температуры тела не вносит существенных изменений в скорость обменных процессов в мозге [17].

Обнаружение фактов метаболической депрессии даже в условия мягкой гипотермии (до +32°C) и снижения уровня потребления кислорода на 5-9% при понижении температуры мозга на 1°C (от +37 до +32°C) позволило рассматривать терапевтическую гипотермию как эффективный способ предупреждения развития деструктивных процессов в центральной нервной системе при терминальных состояниях, фокальных нарушениях перфузии.

Большинство экспериментальных и клинических результатов, демонстрирующих защитные эффекты гипотермии, были получены при предварительном охлаждении организма. То есть оперативные вмешательства, моделирование клинической смерти, воспроизведение тотальной ишемии и шока проводили на фоне уже сформированной (превентивной) общей гипотермии различной глубины.

Кроме того, было отмечено, что на результаты гипотермической защиты существенное влияние оказывает скорость повышения температуры при выходе из гипотермии. В частности, по мнению В.А. Неговского, интенсивный обогрев после гипотермии ухудшал результаты реанимации и способствовал увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Позитивные эффекты гипотермии проявлялись и в том, что после реанимации животных с длительным периодом клинической смерти (до 30 минут) на фоне пониженной температуры тела сердечная деятельность легко восстанавливалась при трансторакальной дефибрилляции. При этом оказалось, что в состоянии гипотермии успешная дефибрилляция могла быть осуществлена разрядом с напряжением вдвое меньшим, чем это требовалось у нормотермических животных в аналогичных условиях.

В условиях гипотермии у экспериментальных животных значительно повышалась выживаемость после тяжелого геморрагического, гемолитического и травматического шока. Однако, охлаждение организма, предпринимаемое на поздних сроках после развития шокового состояния, оказывалось менее эффективным [18]. Напомним, что по мнению А.Лабори, гибернотерапия весьма эффективна при шоке в первые 6 часов после экстремального воздействия в первую очередь за счет применения сочетанного воздействия - «литических коктейлей» и гипотермии, прерывающих избыточное возбуждение и угнетающих метаболизм.

В середине XX века реаниматологи успешно разрабатывали принципы оживления после клинической смерти, развившейся от разных причин в условиях пониженной температуры тела. Большое внимание уделялось превентивной гипотермии в хирургии. В то же время, экспериментальное изучение и клинический опыт применения гипотермии в терапии терминальных состояний, сформировавшихся в условиях нормотермии, были весьма ограничены.

Важно отметить, что рассмотренный материал касается в первую очередь общего охлаждения организма, тогда как селективной гипотермии головного мозга в нем практически не уделено внимание. Полагая, что вегетативная блокада в сочетании с общей гипотермией обеспечивает системную защиту организма, в том числе нейропротекцию, большинство авторов считало, что достаточно обеспечить сочетание этих двух факторов. Тем более, что в этот период превалировало мнение о невозможности снижения температуры головного мозга используя только краниocereбральное отведение теплоты в связи с тем, что энергичные центральные теплопритоки нивелируют локальные эффекты охлаждения. Это же мнение доминирует и сегодня, базируясь на императивном утверждении, что охладить головной мозг можно только понизив температуру притекающей к нему крови, то есть охладив весь организм.

Дискуссии по этому вопросу будет уделено внимание в последующих разделах работы, однако, уместно сказать, что, представляя собственные результаты экспериментальных и клинических исследований краниocereбрального охлаждения на форумах анестезиологов-реаниматологов в 2010-2014 г.г., мы не раз встречались со следующими возражениями: «вы охлаждаете плоские кости черепа, а не мозг»; или «краниocereбральное охлаждение – это локальная гипотермия охлаждаемой области, а не организма и тем более головного мозга».

Впрочем, доказательства того, что краниocereбральное охлаждение, то есть охлаждение только поверхности кожи волосистой части головы, позволяет индуцировать снижение температуры головного мозга, а при достаточной экспозиции и интенсивности вызвать снижение температуры тела были получены в крупных исследованиях, выполненных в XX веке и в сериях работ нашего коллектива.

2. Методики ТГ второй половины XX века

Ранее, да и в настоящее время наиболее часто применяют методику индукции общей терапевтической гипотермии (ОТГ), которая заключается в отведении тепла от больших по площади поверхностей тела. Для поддержания нужного уровня гипотермии пациентов накрывают влажной простыней и обдувают потоком воздуха комнатной температуры. Обычно контролируют внутреннюю температуру тела в прямой кишке и, в случаях слишком низкого понижения температуры, охлаждение прекращают и начинают согревать пациента. Очевидно, что такую методику нельзя назвать достаточно управляемой. Очень часто развивается нежелательная гипотермия с тяжелыми осложнениями, несущими угрозу жизни. Учитывая простоту воспроизведения ОТГ, методики прошлого века продолжают применять и в настоящее время (рис. 2).

Началу проведения сеанса ОТГ предшествует обязательная премедикация, пациент находится в медикаментозном наркозе, в условиях ИВЛ, применяются комплексы препаратов, аналогичных «литическим коктейлям» по Лабори. Мощное фармакологиче-

ское сопровождение, направленное на подавление эндогенных реакций терморегуляции и мышечную дрожь, также несет в себе риск развития серьезных осложнений, в первую очередь, со стороны кардио-васкулярной системы.

Для индукции ОТГ были разработаны методики экстракорпорального охлаждения крови. Использовали общее охлаждение организма и селективное охлаждение головного мозга с помощью холодных инфузий. С появлением аппаратов искусственного кровообращения (АИК) температуру тела понижали интраоперационно при охлаждении крови в теплообменнике АИК.

Воспроизведение гипотермии существенно упростилось после внедрения в клиническую практику аппаратов-гипотермов. Такого рода устройства выпускались в СССР в 70-х годах прошлого века. В частности, аппараты серии «Гипотерм» обеспечивали развитие локальной и общей гипотермии за счет отведения тепла от поверхности тела пациента с помощью аппликаторов, по которым принудительно циркулировала охлажденная вода (рис. 3).

В 1970-1980-е годы активно развивались методики и оборудование для локальной краниocereбральной гипотермии (КЦГ), суть которых состояла в охлаждении волосистой поверхности кожи головы (краниальная часть головы) струйками холодной воды при температуре около $+5^{\circ}\text{C}$ (аппарат «Холод-2ф», рис. 4) или потоком воздуха, охлажденного до $\sim -25^{\circ}\text{C}$ (аппарат «Флюидкраниогипотерм»).

Были разработаны методики и оборудование локальной КЦГ не только для взрослых, но и для новорожденных, переживших асфиксию и родовую травму (рис. 5) [19]. Устройства представляли собой трубчатые гипотермические шлемы, в которых циркулировала охлажденная вода.

Следует отметить, что КЦГ применяли преимущественно в СССР, относя к её достоинствам целенаправленность охлаждения – понижение температуры, в первую очередь, головного мозга.



Рис. 2. Методика индукции ОТГ при нейрохирургическом вмешательстве (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2008 г.) - влажные простыни, пузыри со льдом, обдув воздухом.



Рис. 3. Аппарат Гипотерм-4. Применение абдоминального аппликатора у больной с перитонитом (1974 г.).

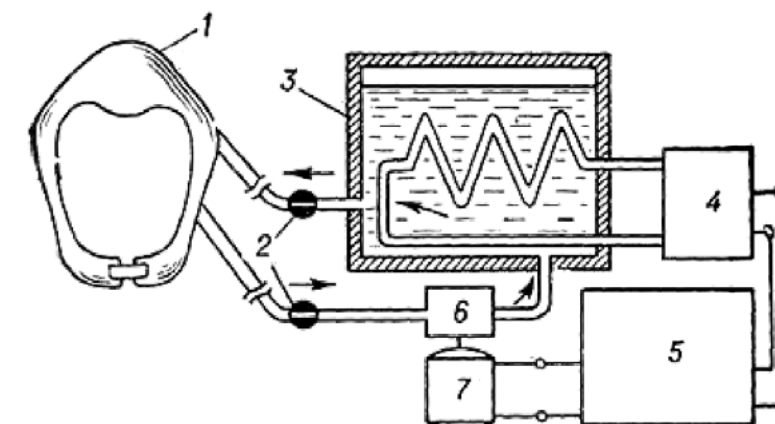


Рис. 4. Схема устройства аппарата Холод 2ф. 1 – шлем-кювета для орошения поверхности головы струйками холодной воды; 2 – клапаны, прерывающие подачу и отток воды; 3 – теплообменник; 4, 5 и 7 – блоки холодильного агрегата; 6 – насос.

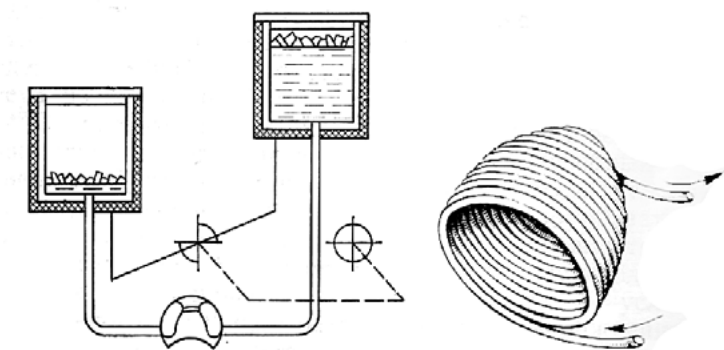


Рис. 5. Схема устройства для КЦГ у новорожденных. Циркуляция ледяной воды в трубчатом шлеме обеспечивается за счет изменения уровня резервуаров.

Обширный опыт применения краниocereбрального охлаждения в Нейрохирургическом институте им. А.Л. Поленова был обобщен в монографии «Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга» под редакцией В.М. Угрюмова, опубликованной в 1974 г.

По мнению авторов, краниocereбральная гипотермия, по сравнению с общей, в первую очередь, предотвращает гибель нейронов коры мозга, которые наиболее ранимы в условиях гипоксии, способствует улучшению адаптационно-компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, создавая вследствие этого более благоприятные условия для проведения реанимации и интенсивной терапии.

Преимущества краниocereбрального охлаждения обусловлены, главным образом, градиентом общей температуры и температуры коры головного мозга. Этот градиент может быть различным, зависит от скорости мозгового кровотока, обмена веществ, характеристик охлаждения, но главное, что при всех условиях температура головного мозга остается ниже температуры тела, что снижает риск развития осложнений, свойственных общей гипотермии.

В институте им. А.Л. Поленова использовали «Холод-2Ф» с жидким теплоносителем, «Термохолод-ФВ», в котором охлаждение головы осуществляется воздушным потоком, и специальный шлем с термоэлектрическим охлаждением. При этом достигали снижения температуры мозга до 35-34°C, о чем судили по данным измерения температуры во внутренней части слухового прохода в непосредственной близости от барабанной перепонки, а температуру тела поддерживали на уровне 36-35°C. Иначе говоря, применяя данную методику удавалось понизить температуру не только мозга, но и тела.

В качестве основных механизмов церебропротективных эффектов гипотермии при тотальной ишемии и гипоксии в этот период рассматривали, развивающиеся по мере снижения температуры, угнетение метаболизма, уменьшение потребления нейронами кислорода (на 5-9% при снижении на 1°C) и повышение устойчивости их к гипоксии, снижение отека мозга.

Применение гипотермии в составе сердечно-легочной реанимации в указанный период было меньше, чем в хирургии, но в ряде работ авторы подчеркивали позитивные её эффекты после остановки сердца. Параллельно накапливался обширный материал о негативных последствиях общей гипотермии и осложнениях, связанных, в первую очередь, с грубыми нарушениями деятельности сердца, расстройствами общего кровообращения, нарушениями свертывающей системы крови, бактериемией [20, 21].

Не смотря на общее признание церебропротективных эффектов терапевтической гипотермии, объем побочных эффектов оказался настолько большим, что в конце 60-х годов XX века в Западной медицине было признано использование метода опасным. Исследования практически прекратились, хотя в единичных работах подчеркивался большой терапевтический потенциал общей гипотермии [22].

В период с 1960 по 1995 г.г. методики терапевтической гипотермии развивались, практически, только в СССР. Фактически единственным центром, применяющим ТГ, оставался НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, где при хирургической коррекции гигантских аневризм аорты была продемонстрирована возможность относи-

тельно безопасного тотального прекращения кровообращения до 60 минут без применения искусственного кровообращения [23].

Необходимо отметить, что в этот же период применение гипотермии не ограничивалось только хирургией и неотложной медициной. Краниocereбральное охлаждение широко применяли в Харьковском НИИ неврологии и психиатрии им. В.П. Протопопова с 1978 г. при лечении психозов, шизофрении, алкогольной болезни по оригинальной методике, разработанной А.Н. Бачериковым [24].

3. Современная терапевтическая гипотермия

Первое десятилетие XXI века справедливо можно назвать периодом ренессанса гипотермии, а причиной возвращения ТГ в клиническую практику явилось признание факта того, что до настоящего времени не созданы достаточно эффективные средства и методы нейропротекции.

Пожалуй, первые утверждения о необходимости применения ТГ в составе мероприятий при проведении сердечно-легочной реанимации в связи с высокой их эффективностью прозвучали в Рекомендациях Международного Комитета Взаимодействия по Реанимации (ILCOR, 2003). Базируясь на результатах крупных рандомизированных многоцентровых исследований эффективности терапевтической гипотермии у больных, переживший глобальную ишемию, выполненных в последние 15-20 лет и убедительно показавших развитие нейропротективных эффектов при понижении температуры тела до 32-34°C, побудили Европейский Совет по реанимации внести в Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий (Euroanimation-2010) ТГ, как дополнительный метод, существенно снижающий смертность и улучшающий неврологический статус у больных после тотальной остановки кровообращения.

В частности, в Разделе 1 Euroanimation-2010 «Общие положения» сказано: «Данные исследований на животных и у людей указывают на то, что гипотермия обладает нейропротекторным действием и улучшает исходы после периода глобальной церебральной гипоксии/ишемии». Там же отмечено, что «на сегодняшний день отсутствуют фармакологические средства с доказанным эффектом нейропротекции после СЛР». Однако, еще за 5 лет до этого в Рекомендациях Euroanimation-2005 было указано, что место ТГ в составе СЛР не определено.

В Рекомендациях Американской Ассоциации Кардиологов (American Heart Association-2010) также наметился прогресс в понимании роли своевременно проведенной ТГ у больных после остановки сердца, что проявилось в появлении рекомендации по проведению обязательного нейромониторинга у больных, которым был проведен 24-х часовой сеанс ТГ, не менее чем в течение последующих 72-х часов для определения уровня сохранности нейрональной активности, поскольку эффекты охлаждения способны существенно повысить выживаемость нейронов.

Американское общество гипотермической медицины (American Society of Hypothermic Medicine, ASHM, 2012) на официальном сайте разместило информацию, в которой общее охлаждение рассматривается как метод лечения, основанный на контролируемом понижении температуры тела. Декларируется, что ТГ должна быть использована в комплексной терапии пациентов после сердечно-легочной реанимации, поскольку этот метод лечения способен снизить летальность пациентов на 35% и увеличить шанс

хорошего неврологического исхода на 39%. Кроме того, в ASHM считают, что существуют доказательства того, что гипотермия может быть полезна при ишемических инсультах, тяжелых черепно-мозговых травмах и нейтрогенной лихорадке.

В тоже время, единого мнения о необходимости применения ТГ при ОНМК и нейротравме не сложилось, что связано с недостаточным объемом проведенных исследований. Однако, учитывая тревожную перспективу значительного повышения частоты случаев ОНМК в мире, Рабочей группой по гипотермии при Европейской сети исследования инсульта (EuroNur), при участии Всемирной организации инсульта (World Stroke Organisation) и Европейской организации инсульта (European Stroke Organisation) в 2010 г. был проведен Европейский симпозиум по исследованиям гипотермии при инсульте (Брюссель).

Участники симпозиума приняли декларацию «Гипотермия при инсульте: призыв к действию 2010». В декларации отмечено, что решающее значение в борьбе с инсультом имеют программы научных исследований и разработки новых методов лечения, в том числе основанных на применении ТГ. Учитывая незначительную долю пациентов с ОНМК, которые могут получить наиболее эффективный вид терапии – тромболизис (не более 10%), авторы декларации считают, что целесообразно использовать ТГ, которая в последнее десятилетие рассматривается в качестве наиболее перспективного метода нейропротекции, обеспечивая защиту нейронов не только от последствий ишемии, но и реперфузии [25].

С целью получения объективных доказательств эффективности применения методики воспроизведения ТГ при острых нарушениях мозгового кровообращения, Европейская организация изучения гипотермии EuroNur в июле 2013 г. приступила к организации III-ей фазы клинических исследований эффективности ТГ у больных с ишемическим инсультом в рамках Европейского многоцентрового, рандомизированного исследования, рассчитанного на четыре года [2].

Руководство проектом осуществляют проф. Jurgen Schuttler и проф. Stefan Schwab (ФРГ) на основании контроля выполнения тщательно проработанных протоколов исследования. Для проведения многоцентровых исследований Евросоюзом выделено 11 млн. € и в нем участвуют более 60 университетских клиник 25-ти стран Европы, перед которыми стоит задача в период до конца 2017 г. включить в протокол не менее 1500 пациентов. Пресс-релиз проекта опубликован на официальном сайте организации (www.EuroNur-1).

В Рекомендациях Европейского Совета по реанимации пересмотра 2015 г. (Euroreanimation-2015) несколько изменилось отношение к ТГ. Не оспаривая значения известных фактов о нейропротективных эффектах, развивающихся при понижении температуры мозга, особое значение в них было уделено роли лихорадки в увеличении смертности и тяжести течения заболевания у пациентов, находящихся в критических состояниях. В этом смысле ТГ предлагают рассматривать, как методику целевого управления температурой тела, поддерживая её в диапазоне 32-36°C. Предпочтения в применении ТГ отдаются поддержанию нормотермии у лихорадящих больных. Более того, в рекомендациях указано, что у пациентов после СЛР, охлажденных до 36°C или до 33°C исходы заболеваний являются схожими.

В свою очередь Рекомендации Американской Ассоциации Кардиологов также пересмотра 2015 г. (АНА-2015) определяют место ТГ как методики активной профилактики повышения температуры тела, поскольку лихорадка может нанести пациенту вред и прямо связана с увеличением смертности и тяжести неврологических расстройств.

Различия в Европейских и Американских Рекомендациях 2010 г. и 2015 г., казалось бы, свидетельствуют об определенном разочаровании в возможностях ТГ, поскольку подчеркивают значение именно целевого управления температурой тела в контексте коррекции лихорадочных состояний и плохо купируемой нейтрогенной лихорадки.

В основе произошедших изменений в отношении трактовки применения ТГ, по-видимому, лежат осложнения, свойственные общему охлаждению организма, а также методические трудности ведения пациентов во время понижения температуры тела и последующего согревания. Антагонизм между сравнительно высокой степенью риска получения определенного объема осложнений при общем охлаждении и возможностью достижения достаточно выраженных эффектов нейропротекцией свойственен всей истории применения гипотермии, начиная с середины XX века, что проявлялось в периодах практически полного отказа от методики и, напротив, увлечения применением ТГ при разных патологических состояниях.

Те же тенденции просматриваются и в отечественной медицине. Так, на V-ом Съезде нейрохирургов РФ (2009) были приняты Клинические рекомендательные протоколы Ассоциации Нейрохирургов России, в которых общая ТГ (32-35°C) при инсультах и нейротравме отнесена в разряд необходимых методов лечения наравне с контролем ВЧД и респираторной поддержкой (Клинические протоколы, Приложение №9).

Позднее в Клинических рекомендациях «Лечение пострадавших с тяжелой ЧМТ», утвержденных на XXXIX Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России (Казань, 27.11.2014), применение ОТГ при тяжелых ЧМТ выделено не как «стандарт» или «рекомендация», а как «опция», то есть как мероприятие, которое может быть полезным в отдельных клинических случаях.

Иначе говоря, применение ТГ может быть осуществлено, во-первых, специалистом владеющим методикой, то есть прошедшим специальную подготовку, и, во-вторых, в клинике, имеющей соответствующее оборудование, обеспечивающее максимальный уровень безопасности проведения процедуры. Учитывая, что образовательные программы в курсе постдипломной подготовки специалистов по проблеме применения ТГ разработаны и внедрены только в Российском университете дружбы народов на кафедре анестезиологии и реаниматологии, а специальным оборудованием (аппараты для индукции терапевтической гипотермии) оснащены менее 1% ЛПУ РФ³, рекомендации носят и вовсе гипотетический характер, впрочем, отдавая дань мировым тенденциям развития практики терапии неотложных состояний.

В указанных рекомендациях, ТГ рассматривают по существу, как методику лечения внутричерепной гипертензии, подчеркивая, что общее охлаждение (33-34°C) может сопровождаться серьезными осложнениями.

В Клинических рекомендациях по лечению «сложных» аневризм головного мозга (утверждены на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России, 14.10.2015,

3 - Данные предоставлены Рабочей группой по внедрению терапевтической гипотермии при Профильной комиссии по анестезиологии и реаниматологии МЗ РФ в 2016 г.

Красноярск) при выполнении реваскуляризирующих операций, являющихся «стандартом», рекомендовано применение интраоперационной умеренной гипотермии (не ниже 33-34°C) без детализации особенностей методики.

Общеизвестная патогенетическая роль лихорадочных состояний в прогнозе течения и исходов заболеваний у больных с тяжелой церебральной патологией нашла своё отражение в «Клинических рекомендациях по использованию многокомпонентного мониторинга при интенсивной терапии пациентов с заболеваниями и травмами головного мозга».⁴

В частности, у больных с острым повреждением головного мозга рекомендовано осуществлять постоянный мониторинг температуры тела, а для дифференциальной диагностики между лихорадкой инфекционного и центрального генеза следует использовать инвазивный температурный мониторинг. При отсутствии возможности имплантировать температурный датчик, для приблизительной оценки температуры мозга можно использовать измерение ядерной температуры. Данным положениям соответствует «сильная рекомендация» при «низком качестве доказательств». Там же указано, что при проведении терапевтической гипотермии рекомендуется использовать почасовой мониторинг мышечной дрожи.

«Сильная рекомендация» подчеркивает значение температурного мониторинга, а «низкое качество доказательств» связано с тем, что измерение ядерной температуры не дает представлений об истинных изменениях температуры мозга.

В частности, в ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что в остром периоде поражения головного мозга церебральная температура практически всегда выше, чем температура теплового центра организма [26], а при достижении, например, значений ректальной температуры у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) до 38°C, температура мозга оказывается выше 39°C [27]. В области повреждения мозга формируются очаги с предельно высоким теплообразованием - до 41°C, превышая базальную температуру.

Вызывает сожаление, что авторы рекомендаций, отдавая должное патогенетической роли лихорадки, не учли возможность использования неинвазивного измерения температуры головного мозга с помощью метода СВЧ-радиотермометрии, разработанного в России и широко апробированного в экспериментальных и клинических исследованиях.

Необходимость расширения областей применения ТГ подчеркивают известные данные о крайне негативных последствиях развития пиретических состояний у больных с церебральными катастрофами. Инфекционная лихорадка существенно ухудшает неврологический прогноз у больных ишемическим инсультом, повышает смертность в 2-2,2 раза, а нейрогенная лихорадка плохо поддается антипиретической терапии, что подразумевает проведение температурного менеджмента (поддержание базальной нормотермии), который наиболее эффективен при применении ТГ. [28]

В большом рандомизированном исследовании при анализе влияния лихорадки на тяжесть течения инсультов и ЧМТ у 4295 пациентов было обнаружено, что в группах больных, у которых повышение температуры тела достигало 38,5-39°C летальность со-

ставила 16,3%, при температуре тела выше 39°C – 28,7%, тогда как при температуре тела ниже 38,4°C – 7,8%. [29]

В другом крупном исследовании при анализе исходов ишемических и геморрагических инсультов у 2931 пациентов было выявлено, что подъем температуры тела выше 37°C в первые сутки мало значимо сказывается на исходах заболевания, тогда как лихорадка в последующие вторые-третьи сутки является предиктором плохого прогноза к 90-му дню болезни. Существенно, что у лихорадящих больных снижается эффективность тромболитической терапии и фармакологической нейропротекции. [30]

При нейротравме и инсультах не менее чем у 32% пациентов с базальной нормотермией развивается скрытая церебральная гипертермия. [31]

Весьма важно, что в области «полутени» при ОНМК температура ткани мозга значительно повышается, а у лихорадящих больных она поднимается выше температуры теплового центра организма. [32]

В отсутствии объективной оценки температуры мозга церебральная гипертермия оказывается не обнаруженной, не до оценённой и остается вне стратегии проводимой терапии.

Составить мнение о температуре мозга у больных с церебральной патологией на основании измерения температуры в отделах теплового центра организма оказывается малопродуктивным. Использование имплантируемых в мозг температурных датчиков остается ограниченным и доступно только у нейрохирургических больных. Кроме того, температура мозга в различных отделах существенно отличается, то есть оценить изменения температуры с помощью имплантированного датчика можно только применительно к ткани в области имплантации.

В последние годы активно развивается методика не инвазивной термометрии головного мозга с помощью протонной ЯМР-спектроскопии.[33] Результаты экспериментальных и клинических исследований показали тесную корреляцию полученных данных с данными, зарегистрированными имплантированными термодатчиками у больных с нейротравмой. Однако ЯМР-спектроскопия достаточно сложная и дорогая в использовании методика. Кроме того, динамический температурный мониторинг с её применением практически не возможен. В большой степени эти недостатки компенсирует методика СВЧ-термометрии глубоких тканей.

3.1. Современные методики терапевтической гипотермии

Терапевтические эффекты гипотермии сбалансированы позитивными и негативными результатами, что нашло свое отражение в клинических рекомендациях разных лет. В первую очередь, это касается проблем выбора способа отведения теплоты (общее поверхностное, внутривенное, краниocereбральное, эндоназальное), определение длительности процедуры с учетом «терапевтического окна» и степени понижения температуры тела, что прямо связано с риском развития осложнений. [34]

В рекомендациях Euroreanimation-2010 и Клинических протоколах Ассоциации нейрохирургов России приведены предпочтительные методики индукции ОТГ: для инициации охлаждения можно использовать наружные и/или внутренние методики:

4 - Клинические рекомендации утверждены на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России, г. Красноярск 14.10.2015 г

инфузии охлажденного раствора Гартмана или физиологического раствора при температуре +4°C в дозах 30 мл/кг/мин (до 2,5 л), внутривенное охлаждение крови с помощью специальных теплообменных катетеров, а также специальные матрасы с возможностью циркуляции ледяной воды, охлаждающие одеяла, пузыри со льдом, размещенные в области проекций крупных сосудов. Рекомендуемая экспозиция ТГ составляет 12-24 часа с возможностью её расширения до 72 часов.

Поскольку понижение базальной температуры ниже 32°C сопряжено с развитием большого числа опасных осложнений, предпочтительно использование методик охлаждения с эффективным контролем температуры тела и поддержанием её на заданном уровне, что требует применения аппаратного автоматизированного температурного менеджмента.

Приведем типовой алгоритм проведения процедуры ОТГ, разработанный и апробированный применительно к пациентам, пережившим остановку сердца.

На официальном сайте Американской Ассоциации Гипотермической медицины (American Society of Hypothermic Medicine, Intensive Cold Emergency Care, <http://www.med.upenn.edu/resuscitation/hypothermia/protocols.shtml>) в открытом доступе представлены более 80 протоколов проведения процедуры ОТГ у больных после остановки сердца и восстановления спонтанного кровообращения. Данные протоколы применяются более чем в 350 крупных госпиталях различных стран мира не только при СЛР, но и при ЧМТ и ОНМК. Этот же протокол может применяться при проведении исследования, инициированного EuroHyp-1.

Мы приводим в качестве примера алгоритм и протокол Caring Cross and Queen Charlotte's Hospital, в котором предусмотрено охлаждение поверхности тела. Конкретные устройства для индукции гипотермии могут быть различными. Устройства, использующие принцип охлаждения крови, применяются ограничено и в основном у больных после нейрохирургических вмешательств.

Общий алгоритм проведения процедуры ОТГ представлен на рис. 6.

Типичный алгоритм выполнения процедуры ОТГ включает оценку соответствия состояния пациента и диагноза заболевания показаниям и противопоказаниям к применению методики, то есть критериям включения и исключения. После принятия решения о допустимости проведения процедуры начинают индукцию гипотермии, используя инфузии холодных растворов и активное отведение тепла от поверхности тела при помощи охлаждаемых аппликаторов, размещаемых в области проекции крупных сосудов, шеи, головы.

Рекомендуется постоянно контролировать внутреннюю температуру тела (артериальная кровь, пищевод) и тимпаническую температуру.

Рекомендуемый уровень снижения температуры теплового центра организма - не ниже +32°C, мозга - +30°C.

Параметры ИВЛ должны обеспечить $PO_2 > 11$ кПа, PCO_2 4,5 – 5,0 кПа.

ОТГ можно проводить при систолическом давлении > 90 мм рт.ст., а уровень глюкозы следует удерживать в пределах 4,4 – 7 ммоль/л.

Больной интубирован, используются средства, блокирующие мышечную дрожь.

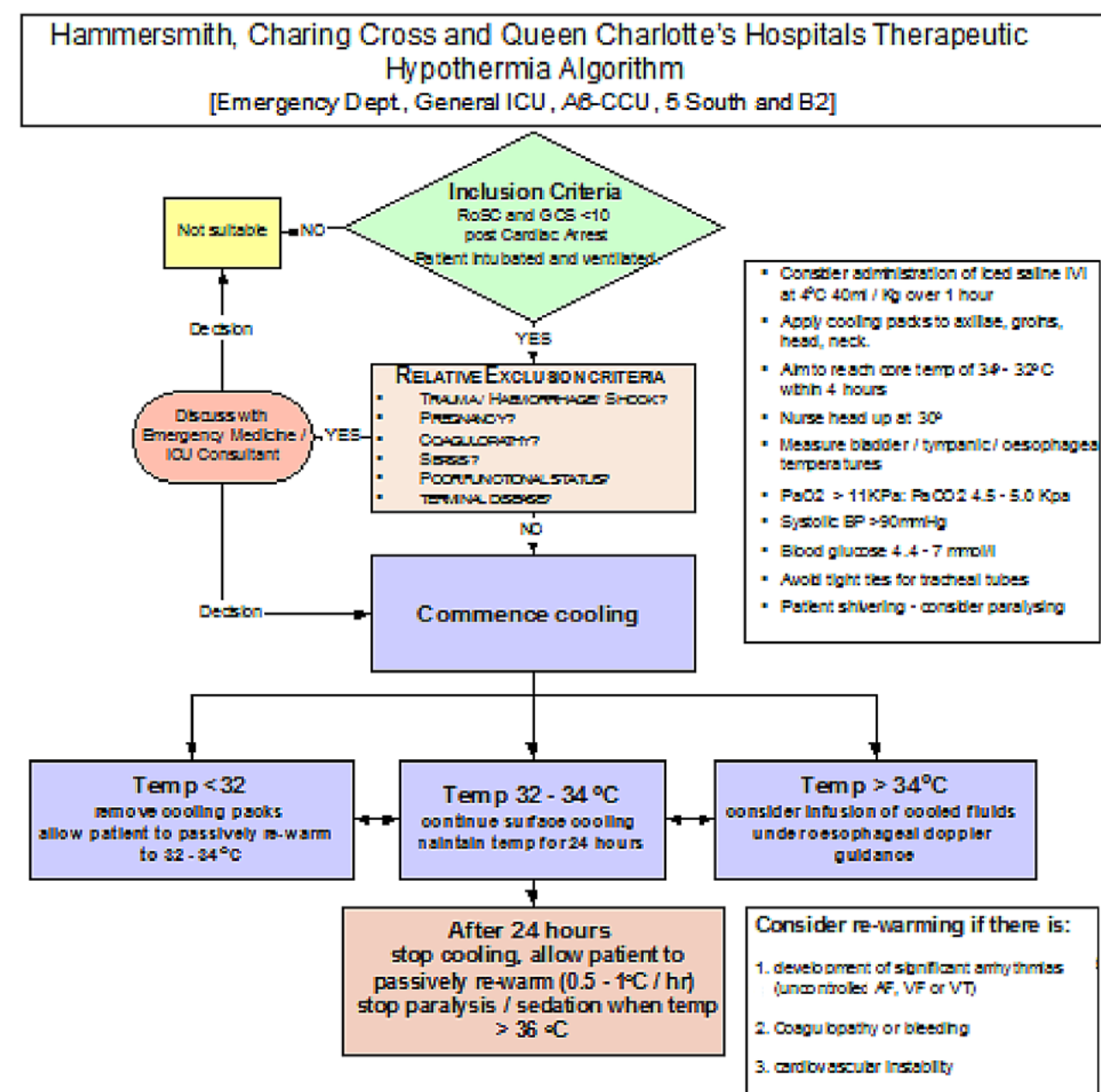


Рис. 6. Алгоритм проведения процедуры ОТГ после СЛР и восстановления спонтанного кровообращения.

Данные условия необходимо соблюдать в течение 24 часов, а значительные отклонения основных показателей являются сигналом к прекращению процедуры и согреванию больного с темпом не более 1°C/час.

Предлагаются следующие критерии включения (Inclusion Criteria) пациентов в процедуры ОТГ: все пациенты после остановки сердца (около 5 минут), произошедшей в связи с фибрилляцией или асистолией при восстановлении спонтанного кровообращения в условиях эндотрахеальной интубации и вентиляции легких у коматозных больных. Протокол может быть выполнен при систолическом давлении (SBP) не ниже 90 мм рт.ст.

В качестве критериев исключения (Exclusion Criteria) выделены следующие: возраст <16 лет, коагулопатия, жизнеопасные аритмии, кардиогенный шок, сепсис, беременность, травматическая остановка сердца (Traumatic cardiac arrest), терминальные заболевания, открытая травма черепа, наружные и внутренние кровотечения, отек легких, SBP <90 mmHg, исходная температура тела <34° C.

Приведем основные положения одного из типовых протоколов проведения процедуры ТГ:

- Пациент должен быть интубирован, обеспечивается вентиляция легких.
- Поддерживайте SpO2 выше 92% и попытайтесь поддержать EtCO2 в пределах 35-45-мм Hg. Избегайте гипервентиляции.
- Проведите неврологическую оценку. Документируйте.
- Удалите одежду пациента.
- Проведите премедикацию.
- Охладите пациента.
- Примените холодные компрессы в проекциях крупных сосудов, приложите лед к голове пациента, подмышечной впадине и паху.
- Предотвратите дрожание: (benzodiazepines, midazolam, Ativan, morphin).
- Проводите инфузии холодных растворов (4°C, 40F) 30 мл/кг, максимум до 2 литров.
- Поддержите систолическое кровяное давление не ниже 90 мм Hg (допамин).
- Непрерывно контролируйте центральную температуру и состояние пациента.
- Если у пациента возникают нарушения спонтанного кровообращения прекратите охлаждение и сошлитесь на соответствующий протокол.
- Старайтесь начать гипотермию как можно раньше⁵.

Все известные протоколы составлены достаточно свободно, оставляя право исполнителю выбирать методику холодового воздействия и видов мониторинга, при обязательном условии соблюдения глубины гипотермии, темпа согревания, поддержания газов крови, основных показателей крови, уровня АД и ЧСС [35]. Необходимо заметить, что в Рекомендациях Euroreanimatin-2015 вводные холодные инфузии не рекомендованы в связи с необходимостью введения больших объемов жидкости (до 2,5 л), что приводит к значительному увеличению гемодинамической нагрузки.

Достоинства и недостатки термомониторинга в различных областях тела, что необходимо при проведении процедуры охлаждения, приведены в Таблице 1.

Наиболее полные данные о характере индукции гипотермии и согревания можно получить при условии измерения центральной температуры (пищевод, артериальная кровь, мочевого пузыря прямая кишка), периферической (кожа, подмышечная впадина) и церебральной (слуховой проход, носоглотка).

Полноценный термомониторинг очень важен, поскольку общая гипотермия, особенно при неконтролируемом снижении температуры, существенно влияет на гомеостаз организма.

Таблица 1. Особенности терморегистрации в различных областях тела [112, 113].

Место измерения	Преимущества	Недостатки
Слуховой проход	Близость к гипоталамусу, височной коре, внутренней сонной артерии	Риск перфорации перепонки и кровотечения
Носоглотка	Близость к внутренней сонной артерии	Осложняет вентиляцию, риск носового кровотечения
Пищевод	Близость к сердцу и крупным сосудам	Практически отсутствуют
Прямая кишка	Простота	Низкая точность
Мочевой пузырь	Точнее ректальной	Может оказать влияние поток мочи
Рот	Простота	Большой разброс
Подмышечная впадина	Простота	Большой разброс, влияют сосудистые реакции, тоотделение
Артериальная кровь	Точность	Методические сложности

Понижение температуры крови приводит к увеличению растворимости газов, изменениям PO2 и PCO2. Гипотермия влияет на насыщение гемоглобина кислородом (SatO2) и повышает их сродство, в результате чего перенос кислорода тканям в капиллярах ухудшается, а насыщение гемоглобина венозной крови (SVO2) повышается. Общая депрессия метаболизма клеток при ТГ компенсирует недостаток кислорода, однако развивается невыраженный ацидоз. Выбирая параметры ИВЛ, стабилизирующие рН и газы крови нужно ориентироваться на поддержание показателей на уровне нормы, учитывая, что они будут отличаться от истинных значений в связи с повышением растворимости газов по мере снижения температуры крови. Поддержание PCO2 на допустимом высоком уровне в свою очередь будет способствовать увеличению церебрального кровотока [36].

Общая гипотермия приводит к развитию электролитных расстройств, снижению уровня магния, калия, фосфора, кальция, что в свою очередь может повлечь развитие аритмий, снижение АД, уменьшение церебрального кровотока. Последнее особенно важно, поскольку снижение температуры тела сопровождается уменьшением сердечного выброса и снижением АД.

Снижение температуры тканей понижает их чувствительность к инсулину, способствуя развитию гипергликемии.

Коагулопатия часто осложняет ОТГ. Увеличивается время кровотечения, снижается число тромбоцитов.

5 - Выдержка из Протокола СЛР, Госпиталь Пенсильвании, США

Гипотермия вызывает нарушения функции внутренних органов, с чем связано повышение уровня сывороточной амилазы и существенное увеличение времени элиминации лекарственных средств.

Постоянный контроль гомеостатических показателей и функции сердечно-сосудистой системы необходим на всем протяжении цикла индукции ТГ – в периоды введения пациента в гипотермию, поддержания необходимого уровня снижения температуры и выведения из гипотермии, то есть согревания. В условиях обеспечения адекватной базисной терапии и предупреждения развития нежелательных эффектов ОТГ, терапевтическая гипотермия позволяет достичь значительных эффектов церебропротекции у больных в крайне тяжелых состояниях.

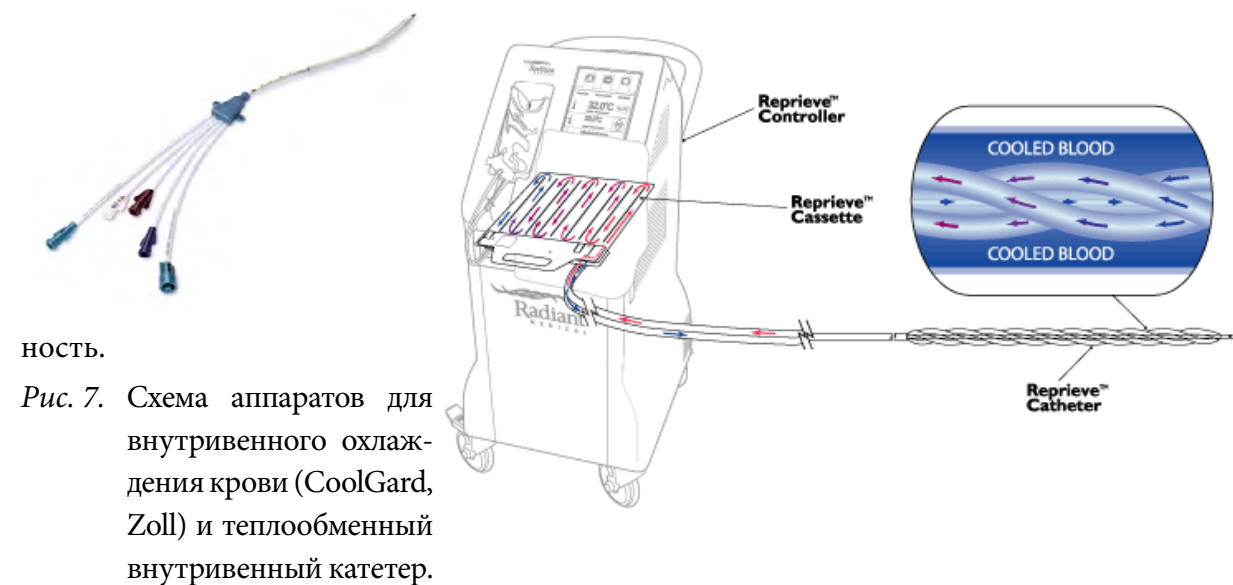
3.2. Аппаратная терапевтическая гипотермия

Клинические результаты, полученные при использовании ТГ у больных, находящихся в неотложных состояниях, обусловили разнообразие методик и 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;
- аппараты обеспечивающие понижение температуры мозга за счет охлаждения слизистых оболочек носоглотки.

3.2.1. Методики и оборудование для ОТГ

Первая 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 (рис. 7). Помимо теплообменного порта, подключаемого к аппарату гипотерму, катетер снабжен инфузионными портами, повышающими его функциональ-



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».

Вторая 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 $\sim +5^{\circ}\text{C}$ (рис. 8).



Рис. 8. Аппараты для индукции ОТГ при поверхностном отведении тепла (Blanketrol – сверху и ArcticSan – справа).

Контакт аппликаторов большой площади с поверхностью кожи, в том числе в области проекции крупных сосудов, позволяет энергично отводить тепло и быстро 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 (поверхностное отведение теплоты) следует отнести простоту их воспроизведения. В тоже время, они ориентированы только

на индукцию ОТГ, хотя в некоторых устройствах присутствуют аксессуары для охлаждения поверхности головы (аппликаторы в виде головных повязок) и шеи (аппликаторы-воротники) для охлаждения проекций сонных и вертебробазилярных сосудов.

Обе группы методик ОТГ требуют обязательной седации, применения ИВЛ и препаратов, блокирующих эндогенные механизмы терморегуляции и мышечную дрожь. Понижение температуры тела пациента ограничено уровнем мягкой гипотермии (в пределах $+32-35^{\circ}\text{C}$) в целях уменьшения риска развития осложнений.

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

Во-первых, 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, пациенты с умеренным неврологическим дефицитом - это большая группа больных, требующая проведения нейропротективной терапии, и, что особенно важно, наиболее перспективная в части позитивного неврологического прогноза течения и исхода заболевания.

Во-вторых, допустимый уровень понижения температуры тела ограничен диапазоном $+32-35^{\circ}\text{C}$, что в первую очередь связано с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как допустимый уровень понижения температуры мозга существенно ниже. При $+25-27^{\circ}\text{C}$ развивается обратимая депрессия церебрального метаболизма, сопровождающаяся выраженным подавлением сигнальных взаимодействий в головном мозге, падает биоэлектрическая активность по данным ЭЭГ, а развившиеся нарушения при согревании быстро восстанавливаются, как и способность к ауторегуляции мозгового кровотока.

Кроме того, выше мы приводили данные о том, что эффекты нейропротекции проградентно 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 $3-5^{\circ}\text{C}$, тогда как локальное понижение температуры мозга вполне допустимо на $10-12^{\circ}\text{C}$, что могло бы повысить эффективность ТГ.

В-третьих, в области «полутени» при инсультах и нейротравме 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.

В-четвертых, 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 может достигать критических значений – до 41°C и выше и, практически всегда превышая базальную температуру. В этих условиях недостаточный локальный кровоток не может обеспечить 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.

В большой степени недостатки описанных подходов воспроизведения ОТГ компенсируют методики индукции локальной церебральной гипотермии (КЦГ и эндоназальное охлаждение), основу которых составляет поверхностное отведение тепла от краниальной части головы (волосистая часть головы, скальп – SCALP)⁶ или слизистых оболочек носоглотки.

3.2.2. Селективная церебральная гипотермия (КЦГ)

Методика и оборудование для воспроизведения КЦГ были распространены в СССР в 1965-1985 г. г. Использовали охлаждение поверхности скальпа струйками холодной воды (аппарат «Холод-2ф») и потоком охлажденного осушенного воздуха (аппарат «Флюидкраниогипотерм»). Теплоту отводили контактно при помощи специальных шлемов, выполненных из резиновых трубок, по которым циркулирует холодная вода.

Степень индукции гипотермии мозга в реализуемых подходах контролировали при помощи регистрации тимпанической температуры, измеряемой в области внутренней части наружного слухового прохода, вблизи барабанной перепонки. Это общепризнанная методика интегральной оценки температуры мозга, поскольку данная область наиболее близка анатомически к височным отделам коры головного мозга и таламусу. КЦГ в указанных методиках обеспечивала понижение тимпанической температуры на $3-4^{\circ}\text{C}$.

КЦГ успешно применяли при тяжелой закрытой ЧМТ и в составе СЛР как часть сочетанной ОТГ, контролируя степень гипотермии мозга путем регистрации тимпанической температуры [37]. Кроме того, локальное охлаждение головы рекомендовали для применения в нейрохирургии и для защиты мозга при гиперпиретических состояниях.

Сочетание ОТГ и локальной КЦГ были высоко оценены клиницистами, и вызывает сожаление, что разработка и совершенствование оборудования для индукции различных видов гипотермии были прекращены в 80-х годах XX века.

В настоящее время западная медицина достаточно широко использует КЦГ в неонатологии. КЦГ индуцируют с помощью специальных шлемов к аппаратам-гипотермам, например, CoolCap или SpaceWater.

В связи с небольшой массой тела новорожденных и несовершенством систем терморегуляции, охлаждение головы позволяет быстро понизить температуру не только мозга, но и тела, то есть воспроизвести КЦГ и мягкую ОТГ. В этом случае понизить температура мозга удастся как за счет теплопроводности (отведение тепла от поверхности головы), так и конвекции – с током холодной крови при формировании ОТГ.

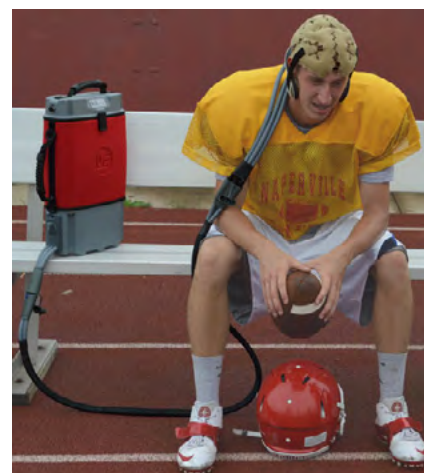
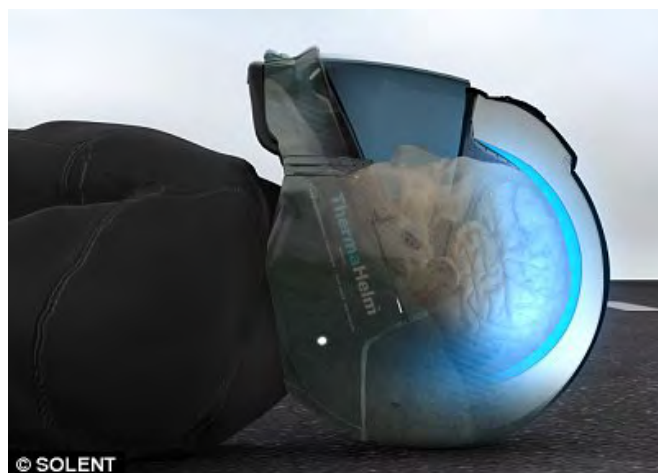
Применение КЦГ у взрослых пациентов продолжает оставаться достаточно редким в связи с доминирующим предположением, о том, что вызвать понижение температуры мозга возможно только при условии общего охлаждения организма. В этом случае, охлажденная до $+32-35^{\circ}\text{C}$ кровь, притекая от теплового центра организма обеспечивает

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

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.

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

Внедрение КЦГ в западной медицине коснулось, в первую очередь, спортивной медицины. Так, при участии Американского космического агентства NASA была разработана система Welkins, предназначенная для предупреждения осложнений спортивной ЧМТ в американском футболе⁷. Краниocereбральное охлаждение осуществляется с помощью шлема, в котором принудительно циркулирует охлажденная вода (Рис.9). Кроме того, разработан специальный шлем для мотоциклистов, в котором предусмотрена система включения эндотермической химической реакции при ударе головой [38]. Теплопоглощение от поверхности кожи головы позволяет, по мнению авторов, понизить температуру мозга, что особенно важно начать как можно раньше (рис.10). Кроме того,



успешно применяют КЦГ при инсультах с использованием аппарата DigniCap (Швеция).

Рис.9 Гипотермический шлем мотоциклиста

Рис. 10 Система Welkins

В клинических исследованиях у нейрохирургических пациентов при прямом измерении температуры мозга в условиях КЦГ были получены доказательства развития локальной церебральной гипотермии. Так, в работе William Olivero [40] было показано, что 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).

Несмотря на то, что в СССР применяли аппаратные методики индукции КЦГ, в наше время в ряде исследований продолжают применять достаточно примитивные

устройства, в частности, матерчатые шлемы с карманами для льда. Тем не менее, при использовании такой методики было показано, что при помощи КЦГ удастся обеспечить эффективную интраоперационную защиту головного мозга в период временной окклюзии внутренней сонной артерии при каротидной эндартерэктомии [41].

Краниocereбральное охлаждение с достижением температуры в носоглотке +33-34°C у больных с одно- и двусторонним атеросклеротическим поражением сонных артерий в условиях многокомпонентной общей анестезии позволяет безопасно выполнять длительную (окклюзия до 60 минут) хирургическую реконструкцию внутренней сонной артерии. Существенно, что при использовании описанной матерчатой шапочки удалось не только индуцировать гипотермию мозга, но и мягкую ОТГ.

Разработке современной методики и оборудования для КЦГ предшествовали работы, позволившие детализировать особенности развития гипотермии при изолированном охлаждении области скальпа [42, 43, 44].

На основании результатов выполненных исследований был создан отечественный Аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01, обеспечивающий 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.

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

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.

Проведение процедур КЦГ длительностью более 8 часов у пациентов в сознании обеспечивает развитие очень мягкой ОТГ (35-36°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°C) в течение 4-8 часов охлаждения скальпа. При этом тимпаническая температура оказывается всегда ниже базальной на 2-4°C. По этим параметрам индуцируемая ТГ в полной мере соответствует Рекомендациям Европейского Совета по Реанимации-2010-2015.

КЦГ по разработанной методике, реализуемой с помощью АТГ-01, в настоящее время применяется в 12 ЛПУ у больных, переживших остановку сердца, в остром периоде ОНМК, при нейротравме, в спортивной медицине для профилактики осложнений

7 - <http://www.welkinsmed.com/newsroom/head-neck-cooling-for-sports-related-concussion-new-journal-article>

спортивной ЧМТ, а также в наркологии при купировании делирия и тяжелого абстинентного синдрома. Протокол КЦГ для разных клинических случаев приведен далее в соответствующем разделе.

3.2.3. Селективная церебральная гипотермия (назофарингеальное охлаждение)

Весьма интересно выглядит методика назофарингеального охлаждения, суть которого состоит в распылении в полости носоглотки легко испаряющегося спрея perfluorochemical. Перфлуорогексан (C_6F_{14}), или tetradecafluorohexane - это производное гексана, в котором все атомы водорода заменены атомами фтора. Он используется в качестве охлаждающей жидкости в связи его низкой температурой кипения ($56^{\circ}C$) и замерзания ($-90^{\circ}C$). При испарении перфлуорогексана развивается эндотермическая реакция, протекающая с поглощением теплоты, в том числе поверхности тканей, на которую он был распылен. В зависимости от объема распыляемого спрея можно регулировать интенсивность теплоотведения и степень понижения температуры поверхности слизистых.

Данный подход, применяемый для индукции локальной гипотермии, хорошо известен из спортивной медицины. В частности, при получении легких травм и ушибов на поврежденную поверхность распыляют хлорэтил, испарение которого также протекает с поглощением теплоты и приводит к понижению температуры поврежденных тканей.

При распылении спрея перфлуорогексана температура слизистых оболочек быстро понижается до $3-5^{\circ}C$ и далее поддерживается на задаваемом уровне за счет регулировки скорости подача спрея на поверхность тканей.

Оттекающая от слизистых оболочек кровь способствует понижению температуры головного мозга. Кроме того, основание мозга охлаждается за счет теплопроводения через кости черепа, которые в этом отделе обладают достаточно хорошей теплопроводностью. Быстро развивается гипотермия мозга, а при достаточной длительности процедуры снижается температура тела, формируя мягкую ОТГ.

В течение всей процедуры по существу проводится ингаляция перфлуорогексана и его концентрация в крови достигает $23,5$ -нг/мл. Показано, что в таких концентрациях токсический эффект спрея не проявляется. Более того, в среде, содержащей перфлуорогексан легко растворяется атмосферный кислород, улучшая оксигенацию тканей. Холодовая травма слизистых оболочек также не развивается при длительности процедуры до 4-х часов.

Назофарингеальная гипотермия оказалась весьма эффективна в связи с высокой скоростью индукции гипотермии. Однако, для длительных процедур оказывается не вполне удобной в связи вынужденной обтурацией носовых ходов.

На рис.11 приведен аппарат BeneChill (Medtronic's) и методика проведения охлаждения.

Весьма важно, что применение методики позволяет в первую очередь понизить температуру мозга, а при достаточной продолжительности процедуры сформировать мягкую общую гипотермию (рис.12), что зависит также от интенсивности отведения теплоты⁸.



Рис. 11 Аппарат и методика проведения назофарингеального охлаждения.

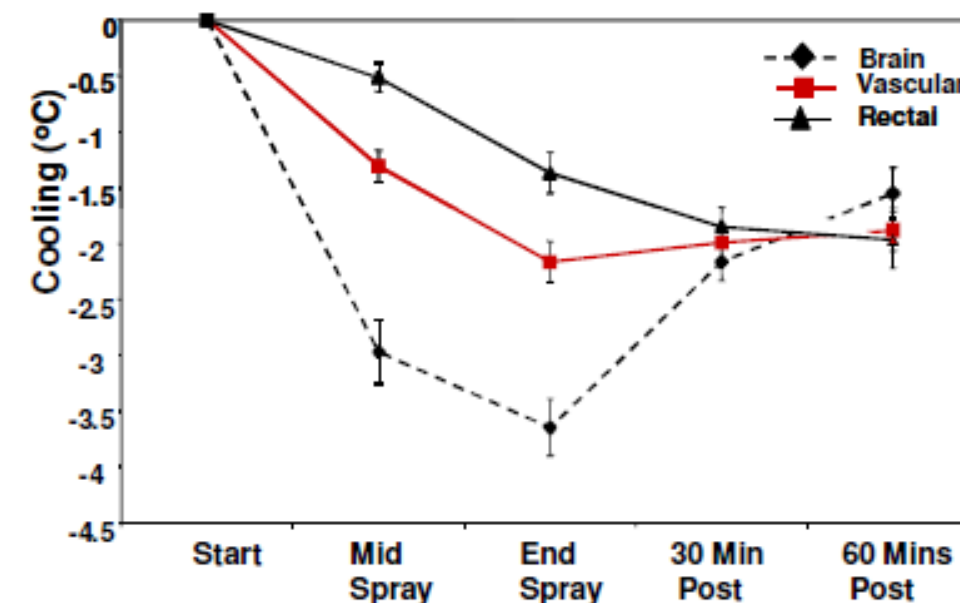


Рис.12 Изменения температуры мозга, артериальной крови и ректальной температуры при назофарингеальной гипотермии.

Аргументированно обсуждать преимущества и недостатки различных методик охлаждения можно только с учетом особенностей поддержания церебрального теплового баланса в норме и при патологических состояниях, а также на основании оценки достоверности не инвазивных методик регистрации температуры мозга.

4. Тепловой баланс головного мозга

Температура мозга является важнейшей переменной составляющей гомеостаза, зависящей от интенсивности метаболической активности нейронов и определяющей характер изменений обменных процессов и, следовательно, влияющей на функции центральной нервной системы [45]. Как мы уже отмечали, при травме головного мозга, ишемических и геморрагических инсультах часто развивается скрытая нейрогенная ли-

хорадка, которая может быть не обнаружена в связи с регистрацией только базальной температуры.

4.1. Особенности поддержания теплового баланса головного мозга

Высочайшая церебральная метаболическая активность (20% всей теплоты организма в покое) требует для обеспечения не менее чем 20% всего утилизируемого организмом кислорода и 25% глюкозы. При исходной средней интенсивности обменных процессов организма в комфортных условиях покоя около 1500 ккал, мозг потребляет почти 300 ккал только для обеспечения базовой активности [46].

Около 60% энергии, вырабатываемой при утилизации глюкозы, выделяется в виде первичной теплоты, а 40% затрачивается на синтез АТФ, при этом в процессе энергетического обеспечения трансмембранных нейрональных событий высвобождается вторичная теплота.

Температура головного мозга определяется активностью метаболизма нейронов (телопродукция) и состоятельностью путей удаления избытка теплоты (телоотдача).

Основной путь теплоотведения обеспечивается мощным притоком артериальной крови [47]. Особенностью его является наличие своеобразных противоточных теплообменных областей. В частности, оттекающая от поверхности кожи головы, лица, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и носоглотки охлажденная венозная кровь собирается в систему яремных венозных сосудов, тесно контактирующих с внутренней сонной артерией. Более холодная венозная кровь охлаждает притекающую к мозгу артериальную кровь, температура которой понижается и становится на 0,2°C ниже, чем в аорте. При этом, оттекающая от мозга кровь оказывается на 0,2°C выше, чем в аорте.

Церебральный кровоток составляет не менее 15% минутного объема кровообращения, обеспечивая среднюю перфузию тканей мозга около 50 мл/100г/мин, а для коры больших полушарий – не менее 75 мл/100г/мин. В условиях нормы и покоя этого оказывается достаточно, чтобы сбалансировать процессы теплопродукции и теплоотведения. Однако, при повышении температуры тела приток теплой крови ухудшает условия удаления избытка теплоты от мозга, которая начинает накапливаться. Снижение перфузии в областях мозга при отеке и повышении ВЧД также ухудшает теплоотведение, что подчеркивает уязвимость данного механизма поддержания теплового баланса мозга.

Кроме того, конвекционный механизм удаления избытка теплоты формируется за счет охлаждения коры больших полушарий венозной кровью оттекающей от кожи головы [48]. Охлажденная во внешней среде венозная кровь достигает венозных синусов твердой мозговой оболочки благодаря тому, что эмиссарные вены от кожи скальпа проникают через перфорантные отверстия (перфорантные вены) височной и теменной костей, далее кровь попадает в синусы, а по мозговым венам - непосредственно к поверхности мозга. Этот очень короткий транзитный путь холодной венозной крови к коре больших полушарий кажется весьма эффективным, однако его вклад в поддержание термостатического мозга недостаточно изучен. В тоже время ясно, что чем холоднее кожа головы и оттекающая от неё венозная кровь, тем эффективней окажется элиминация избытка теплоты.

Следует учитывать, что головной мозг – единственный орган, кровоснабжение которого осуществляется с поверхности. Центральный приток крови по внутренним сонным артериям, распределяясь от Виллизиевого круга к мозговым артериям, в первую очередь, обеспечивает охлаждение поверхности мозга, также, как и венозная кровь перфорантных вен. За счет этого кора больших полушарий оказывается холоднее центральных структур на 0,5°C, в среднем составив 36,2-36,5°C. Таким образом, механизмы поддержания теплового баланса мозга направлены, в первую очередь, на охлаждение нейронов коры больших полушарий.

Роль верхних дыхательных путей не ограничивается их участием в охлаждении крови во внутренних сонных артериях. Показано, что температура лобных долей мозга понижается при охлаждении слизистых оболочек носоглотки. Толщина костей в этой области не препятствует теплопередаче между носоглоткой и передней черепной ямкой. Нарушения данного пути теплоотведения, например, при интубации, приводит к повышению температуры мозга, что в свою очередь позволило рассматривать гипервентиляцию и даже акт зевания, как компенсацию повышения церебральной температуры [49].

Малозначимо участвует в удалении избытка теплоты от мозга прямая теплопередача от поверхности мозга наружу через кости черепа и мягкие ткани головы в связи с низкой теплопроводностью тканей. Тем не менее, этот путь следует рассматривать в контексте обсуждения методик искусственного понижения температуры мозга, например, при краниоцеребральном охлаждении.

Таким образом, церебральный температурный гомеостаз в основном определяется уровнем метаболической теплопродукции, температурой притекающей крови и состоятельностью мозгового кровотока. Головной мозг рассматривают как составляющую часть теплового центра организма. Однако высокая теплопродуктивность, особенности регуляции и уязвимость механизмов удаления избытка теплоты демонстрируют уникальность теплового баланса мозга, что приобретает особое значение при перегревании и церебральных катастрофах.

4.2. Патогенетическая роль церебральной гипертермии

Высокая температура губительна для нейронов. Повышение температуры при перегревании в жарком климате, в связи с физическими нагрузками или при пиретической лихорадке приводит к грубым расстройствам мозгового кровообращения, развитию отека мозга, повышению ВЧД, нарушениям межнейрональных отношений, снижению уровня сознания и когнитивным нарушениям [50].

Большое внимание общей и церебральной гипертермии уделяют в спортивной медицине. Значительные физические нагрузки неизбежно сопровождаются общей рабочей гипертермией выше 38°C и усилением альвеолярной вентиляции, ведущей к выраженной гипокапнией [51]. В совокупности эти явления приводят к значительному снижению церебральной перфузии и, следовательно, к ухудшению условий конвекционного отведения теплоты. Именно разогрев головного мозга на фоне сниженной перфузии, по мнению авторов, лежит в основе центральных механизмов утомления, нарушении скоростных, силовых и координационных функций.

В одном интересном клиническом исследовании, при измерении температуры у спортсменов в пищеводе, слуховом проходе, артериальной крови в аорте и венозной

крови в луковиче яремной вены, было показано, что при физических нагрузках, вызывающих повышение температуры в пищеводе до 38,8°C, температура крови в аорте повышалась до 39°C, в яремной вене до 39,5°C, тогда как тимпаническая температура не превысила 38,5°C [52]. Повышение температуры оттекающей крови подчеркивает факт накопления теплоты в головном мозге при рабочей гипертермии. Классический путь удаления избытка теплоты с кровотоком, притекающим по внутренним сонным артериям становится не состоятельным [53]. Предупредить развитие церебральной гипертермии после физических нагрузок возможно, используя методики локального охлаждения кожи головы и слизистых оболочек носоглотки (КЦГ и назофарингеальное охлаждение) [54].

Повышение общей и церебральной температуры при физических нагрузках является важным фактором усугубления последствий спортивных ЧМТ, специфика которых, по сравнению с бытовыми травмами, заключается в условиях их получения (гипертермия и снижение церебральной перфузии), частоте повторений, способствующих кумуляции негативных воздействий. Было также обнаружено, что после спортивных ЧМТ легкой степени, полученных в спарринге боксеров, развивается фокальная гипертермия мозга с очагами гипертермии до 39-41°C, а степень повышения температуры коррелирует с числом пропущенных ударов в голову, отражая тяжесть полученной травмы [55].

Развитие церебральной гипертермии вне зависимости от причин её вызвавших (перегревание, физическая гипертермия, лихорадка, поражение головного мозга) формирует каскад реакций, свойственных повреждению нейронов при ишемии/гипоксии/реперфузии и нейротравме – увеличивается высвобождение глутамата, накапливаются провоспалительные цитокины (IL1, IL6), нарастают свободнорадикальные процессы [56].

По существу, церебральная гипертермия самостоятельно запускает эффекты глутаматной эксайтотоксичности, активации свободнорадикального окисления и воспаления. Фокальное высвобождение провоспалительных цитокинов не только обеспечивает местное развитие воспалительной реакции, но и создает условия формирования нейрогенной лихорадки, поскольку цитокины мозга обеспечивают сдвиг «set point» нейронов центра терморегуляции гипоталамуса. Таким образом, церебральная гипертермия формирует порочные круги повреждения нейронов даже в тех случаях, когда первичное повреждение мозга отсутствует. Очевидно, что при церебральных катастрофах значение гипертермии мозга существенно возрастает, что подчеркивает значение температурного мониторинга головного мозга у больных ОНМК и нейротравмой.

4.3. Не инвазивная СВЧ-радиотермометрия головного мозга

В отличие от популярной инфракрасной (ИК) термографии, выявляющей изменения температуры на поверхности кожи, измерения собственного электромагнитного излучения (ЭМИ) тканей человека, зарегистрированные в микроволновом диапазоне ($\lambda = 3-60$ см, частота 109 - 1010 Гц), позволяют выявлять температурные аномалии на глубине нескольких сантиметров [57]. Мощность собственного излучения тканей в микроволновом диапазоне составляет всего 10-16 Вт, что делает задачу локации излучения достаточно сложной. Тем не менее, применение СВЧ-радиотермометрии позволило показать, что у больных с ЧМТ формируются области тепловых аномалий по всей поверхности головного мозга, нарастает температурная гетерогенность, проявляющаяся в

формировании «разогретых» и относительно «холодных» областей [58].

С появлением помехозащищенных антенн и нового оборудования методика стала более доступной для клинического применения.

В частности СВЧ-радиотермометрия в диапазоне регистрации излучения с длиной волны 3,6 ГГц антенной диаметром 3,2 см позволила с высокой точностью регистрировать температуру тканей мозга на глубине 4-6 см от поверхности кожи головы. Мы проводили валидацию методики в экспериментах на животных, которым имплантировали индукционные термодатчики и сравнивали зарегистрированные показатели. Кроме того, у нейрохирургических пациентов с имплантированными термодатчиками сравнивали показатели регистрируемой температуры с данными СВЧ-радиотермометрии. Было получено удовлетворительное совпадение данных ($\pm 0,23^\circ\text{C}$), что позволило провести большое исследование особенностей температурной гетерогенности мозга у здоровых лиц, спортсменов с легкими ЧМТ и больных ишемическим инсультом.

На основании измерений температуры по 18 областям обоих полушарий (9 в каждом полушарии симметрично) было показано, что у здоровых лиц усредненная температура левого ($36,74 \pm 0,37^\circ\text{C}$) и правого полушария ($36,64 \pm 0,32^\circ\text{C}$) практически не отличалась, а максимальная разница температуры между разными областями мозга не превысила $1,4^\circ\text{C}$.

У спортсменов-боксеров, получивших легкие ЧМТ, также не было выявлено межполушарной температурной асимметрии (правое полушарие - $38,2 \pm 0,45^\circ\text{C}$, левое - $38,4 \pm 0,28^\circ\text{C}$) на фоне подъема температуры тела, связанного с физическими нагрузками. Эта же тенденция проявила себя и у больных ишемическим инсультом с разной локализацией очага (правое полушарие - $38,0 \pm 0,45^\circ$, левое - $37,94 \pm 0,28^\circ\text{C}$). В тоже время при легких спортивных ЧМТ Δt «горячие/холодные» области возросла до $2-2,5^\circ\text{C}$, что было связано с тяжестью травмы.

У больных с ишемическим инсультом температура мозга была выше, чем у здоровых лиц и выше, чем базальная температура. В первые-вторые сутки у больных инсультом выявлялись области тепловых аномалий, локализация которых в 85% случаев совпадала с проекциями области поражения мозга по данным объективной нейровизуализации. Δt между «разогретыми» и «холодными» областями достигала $2 - 4,5^\circ\text{C}$, демонстрируя выраженную температурную гетерогенность головного мозга. При этом оказалось, что все больные, у которых Δt была больше 3°C погибли в течение 7-10 дней.

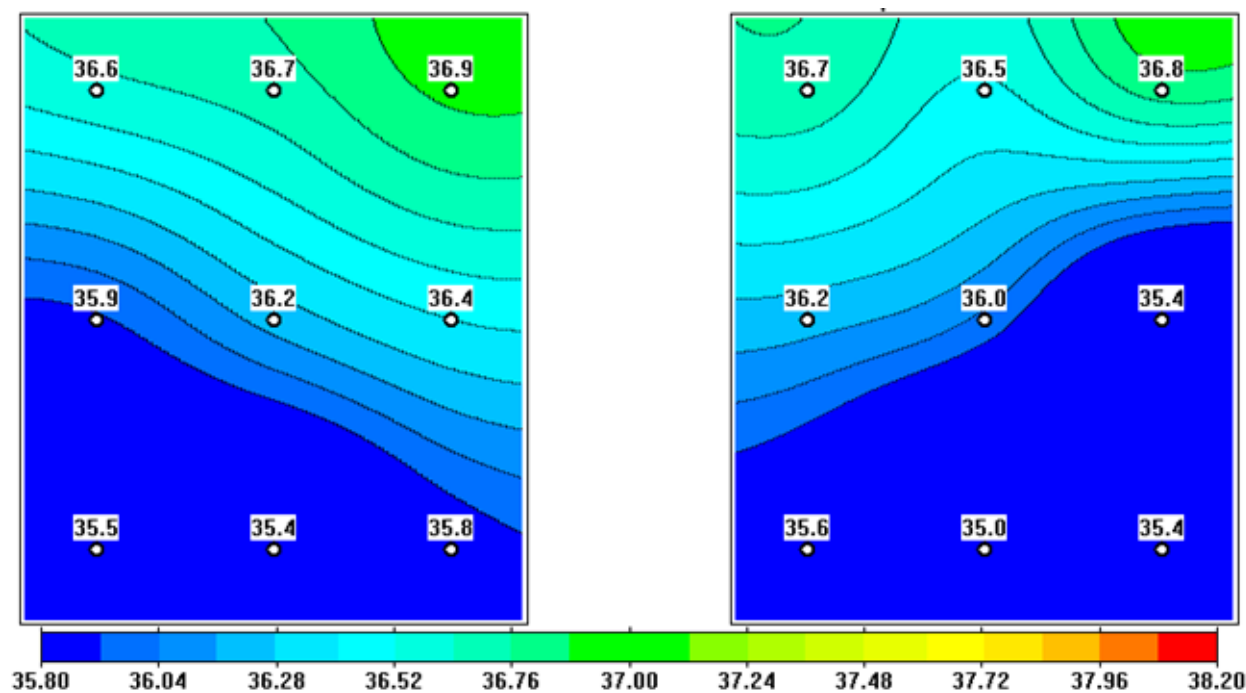
Температурный мониторинг головного мозга с использованием СВЧ-радиотермометрии позволил оценить нарушения теплового баланса мозга по всей его поверхности. Учитывая, что глубина локации ЭМИ ограничена 4-6 см от поверхности кожи, зарегистрированные данные отражают только температуру поверхности коры больших полушарий. Однако полученные данные представляют значительный интерес в части прогнозирования исходов поражений головного мозга.

При исследовании церебральной температуры регистрацию ЭМИ проводят в 9 областях в проекциях мозга обоих полушарий (рис.13).

Рис. 13. Области измерения для построения термограммы коры мозга.



Рис. 14. Термотопографическая карта мозга здорового индивидуума.



Пример карты распределения температуры коры больших полушарий у здорового индивидуума, зарегистрированный с помощью радиотермометра РТМ-01-РЭС приведен на рис.14. Типичная картина распределения температурных полей у больных ишемическим инсультом приведена на рис. 15.

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

Таким образом, СВЧ-радиотермометрия зарекомендовала себя как простая в использовании и достаточно информативная методика диагностики, применение которой позволяет учесть в стратегии терапии церебральных поражений скрытую гипертермию головного мозга.

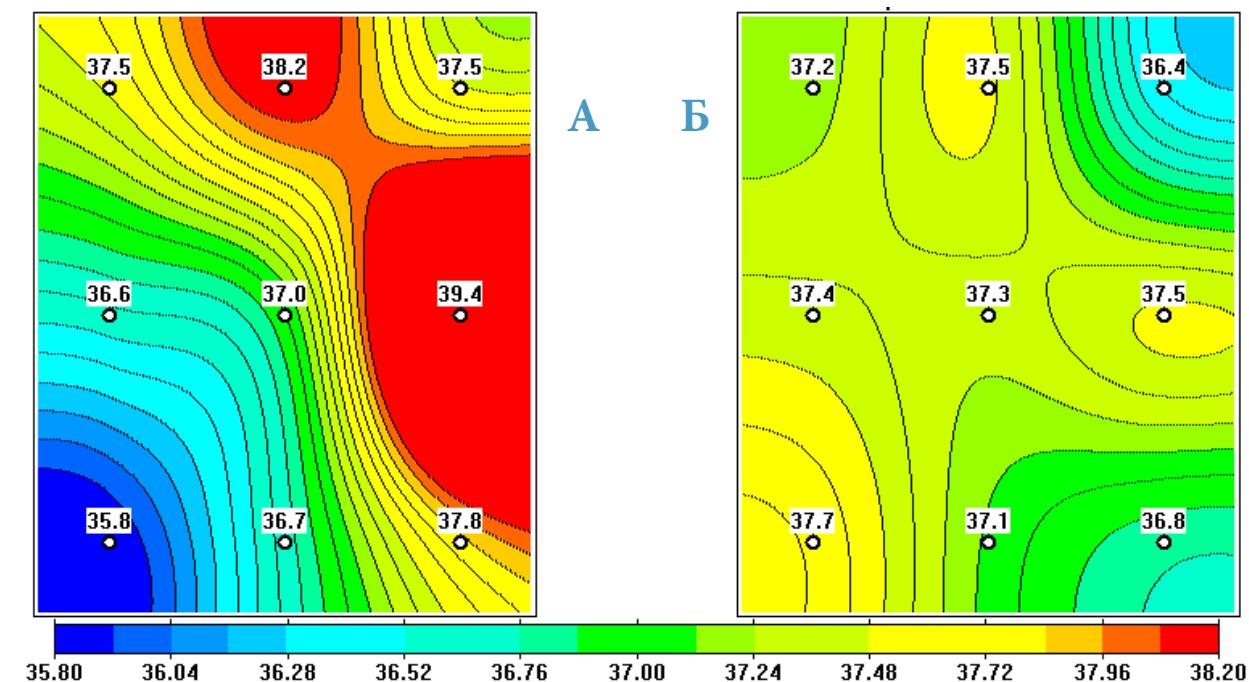


Рис. 15. Картина распределения температурных полей у больной ишемическим инсультом (первые сутки, два очага в левом полушарии - А, подтверждены КТ, Б – правое полушарие).

5. Типовые механизмы вторичных повреждений нейронов и нейропротективные эффекты гипотермии

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 [59]. 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 [60]. 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, апоптоза и формирование цитопротективного фенотипа клеток нервной системы [61].

Поиск средств и способов нейропротекции побудил проведение обширных исследований механизмов влияния ТГ на последствия глобальной ишемии, при нейротравме и ОНМК [62].

5.1. Типовые механизмы вторичных повреждений нейронов

Непосредственно с момента развития ОНМК или нейротравмы, чрезвычайно быстро формирующих первичный очаг повреждения, резко нарастает энергетический дефицит нейронов [63], сопровождающийся их возбуждением и массивным выбросом возбуждающих аминокислот (ВАК - глутамат и аспартат) [64]. Гипоксия и недостаток субстрата быстро приводят к нарушениям трансмембранного потенциала, синапти-

ческой передачи, аксонального транспорта и потенциала действия [65]. Возбуждение усугубляет энергетический дефицит, усиливающий развитие эффектов “эксайтотоксичности”, сопровождающихся резким выбросом ВАК, [66] нарушениями кальциевого гомеостаза нейронов [67], развитием лактатацидоза [68], накоплением свободно-радикальных соединений и активацией ПОЛ [69].

Оксидантный стресс и локальное воспаление [70] 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 [71]. На рис. 16 представлена последовательность и длительность развития основных механизмов патогенеза повреждения нейронов [72].

Области мозга в зоне ишемии необратимо повреждаются в течение 6–8 мин и формируют «ядерную» зону инфаркта, вокруг которой образуется «ишемическая полутень» или пенумбра. 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) [73].

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 [74]. Однако узость терапевтического окна, не превышающая 4-6 часов от дебюта ОНМК, и опасность развития геморрагических осложнений не позволяют использовать тромболитическую терапию более чем в 10% случаев [75].

Существенно, что восстановление кровотока, то есть реперфузия, также провоцирует развитие каскада патологических реакций [76]. 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 формированием феномена не восстановленного кровотока (ФНБК) [77], что способно существенно ухудшить результаты терапии.

Реперфузия запускает свободнорадикальное окисление, причем повреждение мембран нейронов начинается через несколько минут после восстановления кровотока, чрезвычайно активно в первые часы и может продолжаться несколько дней [78]. Реперфузионный синдром становится важнейшим фактором патогенеза после ревазуляризации, а повреждения им вызванные могут оказаться больше по объему, чем сформированный ишемией первичный очаг.

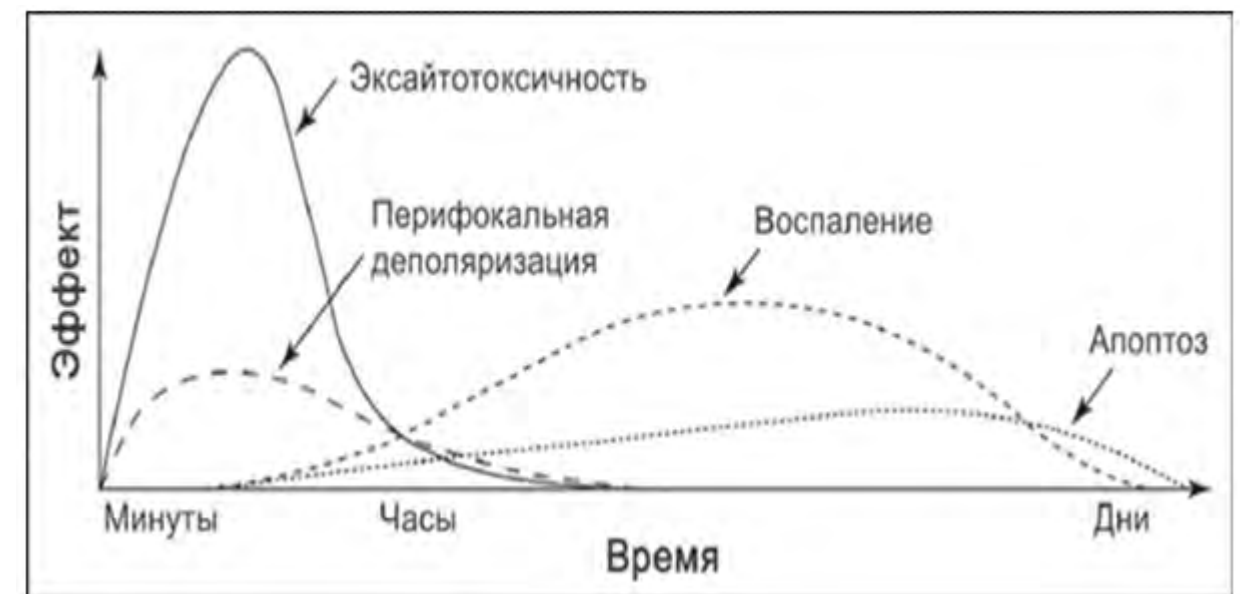


Рис. 16. Основные механизмы повреждения нейронов в области пенумбры и периоды их развития.

Помимо активации свободнорадикальных процессов, истощающих собственный антиоксидантный потенциал нейронов и повреждающих мембраны органелл, реперфузия усиливает эффекты эксайтотоксичности, воспаления, а открытие митохондриальных пор усиливает оксидантный стресс и активирует апоптоз при выходе в протоплазму цитохрома С.

Негативные эффекты реперфузии оказываются столь значительными, что возникает мысль о том, что терапевтический потенциал ревазуляризационной терапии достиг своего потолка. В тоже время, очевидно, что альтернативы методам ревазуляризации в остром периоде ишемии нет. Из этого следует, что необходима разработка средств и методов, способных корригировать как ишемические, так и реперфузионные повреждения.

Не следует уменьшать и роль местной воспалительной реакции, сопровождающейся накоплением провоспалительных цитокинов, инфильтрацией ткани мозга лейкоцитами и обеспечивающей условия развития нейрогенной лихорадки [79].

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 нейроиммунотропные (нейропептиды), регуляторы рецепторных структур (ганглиозиды). Дегидратационная терапия отека мозга и коррекция лихорадочных состояний также являются важной частью нейропротективной терапии.

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

5.2. Механизмы гипотермической нейропротекции

В 2011 г. Lampe JW. и Becker LB. была предложена обобщающая схема механизмов действия ТГ [80], представленная на рис. 17. Она позволяет составить общую картину влияния процессов понижения температуры мозга на патогенетические механизмы повреждения нейронов в условиях тотальной ишемии/гипоксии и реперфузии.

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 [81]. 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 продукция свободных радикалов, трансмембранная проницаемость, провоцируемые ишемическим каскадом [82].

Ограничение местного воспаления при ишемии и нейротравме в условиях ТГ [83] сопровождается снижением провоспалительных факторов, миграции лейкоцитов и инфильтрации ими ткани мозга [84], снижается отек и уменьшается ВЧД [85]. В условиях гипотермии уменьшается объём повреждения нервной ткани и предупреждается гибель нейронов, как по некробиотическому типу, так и путем апоптоза [86-88]. 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 (глицемия, КОС) и повышает выживаемость на 18-20% по сравнению с СЛР у животных с нормотермией. 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 [89].

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 [90].

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, начатой 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 [91]. Эти результаты хорошо совпадают с данными Nagao K. e.a. (2002), в которых отмечен хороший неврологический статус у пациентов после СЛР и стандартной ТГ в 57% случаев [92].

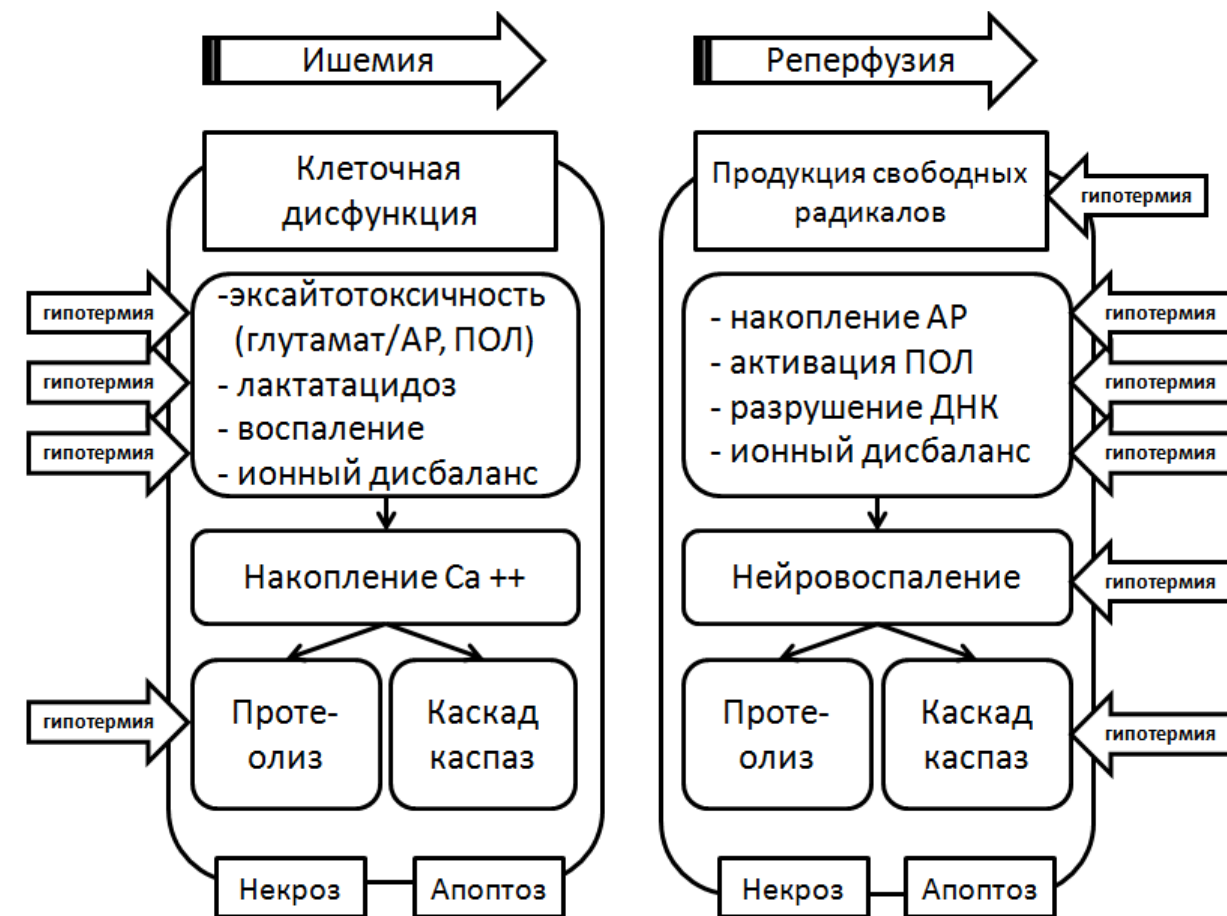


Рис. 17. Схема механизмов терапевтического действия ТГ (по Lampe JW. и Becker LB., 2011).

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 [93].

В условиях внегоспитальной остановки сердца риск гибели пациентов снижается на 20% при условии, что охлаждение начинают в первый час после восстановления сердечной деятельности [94].

Не смотря на позитивный неврологический прогноз у пациентов после глобальной ишемии, результаты ТГ оказались существенно зависимы от типа согревания [95]. 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.

Большинство клинических результатов позитивного нейропротективного применения ТГ получено у больных после СЛР и при тяжелой нейротравме [96], прежде всего потому, что методика общего охлаждения применялась в условиях медицинского сопровождения, соответствующего состоянию больных и условиям применения ОТГ (атараксия, интубация, ИВЛ, миорелаксация).

Как показывает клиническая практика, состояние многих пациентов, перенесших ишемический инсульт, не требует интубации трахеи и вентиляции. К тому же, доказанные нейропротективные эффекты гипотермии предполагают наиболее успешное применение методики у больных средней тяжести и находящихся в сознании, а показаний к

применению охлаждения будет существенно больше, если удастся избежать интубации и дополнительной седации пациентов [97].

Данная предпосылка явилась основанием разработки методики очень мягкой гипотермии со снижением температуры теплового центра организма в пределах +35-36°C, что не требует фармакологического подавления мышечной дрожи, применения ИВЛ и общей анестезии [98]. Однако, как известно, эффективность нейропротекции оказывается тем выше, чем ниже температура головного мозга, а не тела.

В частности, при моделировании ишемического инсульта у крыс показано, что нейропротективные свойства ТГ начинают проявляться при температуре тела ниже +35°C, приводя к уменьшению объема инфаркта мозга на 44% по сравнению с животными с более высокой температурой, причем достаточно охлаждать 3-4 часа, чтобы значительно сократить размер инфаркта мозга [99].

Оценка клинических результатов применения ТГ при ишемическом инсульте часто оказывается затруднительной в связи с разнообразием hypothermia in the majority of moderate or severely affected stroke patients would be more применяемых методик, где существенно различались начало охлаждения, воспроизведение поверхностного или транскраниального общего охлаждения разной глубины и длительности. Так, в объединенном исследовании при проведении архивного анализа применения ОТГ у 423 пациентов, который не учитывал особенности деталей проведенной процедуры охлаждения (начало от дебюта, глубина охлаждения, темп согревания, тяжесть течения и т.д.) не были выявлены существенные различия в контрольной и основной группах по смертности или успешности терапии через 1 и 3 месяца после инсульта [100]. Критическое восприятие применения ОТГ при инсультах продолжает влиять на частоту её применения и это учитывалось, частности, при принятии решения о проведении многоцентрового исследования EuroHyp-1.

Тем не менее показан положительный эффект применения ТГ при ишемическом инсульте и перспективность применения методики общего охлаждения в сочетании с тромболитической терапией [101]. Отмечено также, что высокий нейропротективный потенциал ТГ позволяет достичь хороших клинических результатов, но в многоцентровых исследованиях оказывается статистически малозначимым в связи с неоднородностью выборки по тяжести поражения мозга и разнообразием методик индукции гипотермии, а перспективы применения ТГ при инсульте связаны с разработкой стандартных методик и рационального сочетания с фармакотерапией.

Значение методического исполнения ТГ при инсульте подчеркивается во многих работах. В частности, в работе Krieger (2001) [102] 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 [103], в это же время 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 [104]. 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 же отмечено, что ТГ снижает риск развития ФНБК после СЛР [105].

Накоплены клинические данные об успешном сочетании ТГ с принятыми протоколами фармакологической терапии при ишемическом инсульте, включая реперфузионную терапию, препараты магния и антиоксиданты [106].

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.

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, 2015). В целях осуществления температурного менеджмента и предупреждения нежелательных последствий центральной лихорадки, а также для потенцирования нейропротекторной терапии, предлагают использование очень мягкой гипотермии. Кроме того, следует учитывать позитивный опыт применения краниocereбрального охлаждения, позволяющего индуцировать не только КЦГ, но и мягкую ОТГ.

Вне зависимости от выбора методики требуется постоянно и тщательно контролировать глубину и фокальность развития гипотермии, что подразумевает применение в первую очередь аппаратной ТГ и адекватного термомониторинга. Последнее чрезвычайно важно, так как регресс и прогрессирование неврологического дефицита прямо связано со значениями температуры головного мозга – повышение температуры коры мозга на 0,2°C увеличивает дефицит на ~ 1 балл [107].

5.3. Цитопротекторные клеточные программы при гипотермии

Результаты поиска эффективных нейропротекторных средств для применения в остром периоде ишемического инсульта продолжают вызывать разочарование специалистов. Однако достаточно широкий круг работ, выполненных в последнее время, позволяет позитивно оценить перспективы гипотермии и ишемического preconditionирования в плане повышения устойчивости нейронов к действию ишемии и реперфузии. Существенно, что оба типа воздействия оказались объединены едиными механизмами реализации, заключающимися в обратимом подавлении клеточного метаболизма и экспрессии генов раннего реагирования.

Впервые описанный применительно к миокарду, феномен ишемического preconditionирования был обнаружен R. Lange и C.E. Murry с соавторами (1984-1986), которые в эксперименте показали, что содержание АТФ в миокарде после повторных коротких периодов ишемии снижается в меньшей степени, чем при однократном эпизоде, а при последующей окклюзии венечной артерии был на 25% меньше по сравнению с таковым в контроле. Клинические ретроспективные исследования подтвердили благоприятное влияние стенокардии на течение острого инфаркта миокарда [108].

В тоже время применение ишемического preconditionирования с целью предупреждения развития инфаркта миокарда у пациентов с планируемой окклюзией коронарных артерий (АКШ, стентирование, тромбэкстракция) несет в себе риск возникнове-

ния жизнеопасных аритмий. В этой связи, в качестве прекодиционирующего фактора кажется более безопасным применять тренировку к гипоксическим состояниям, вызываемым снижением содержания кислорода в атмосферном воздухе. На различных моделях гипоксического прекодиционирования было показано достаточно эффективное предотвращение ишемического повреждения сердца и головного мозга в эксперименте на моделях острого нарушения, соответственно, коронарного и церебрального кровообращения.

Было установлено, что реакции ишемически/гипоксического прекодиционирования осуществляются при участии аденозиновых рецепторов A1, а также брадикинина и эндогенных опиоидов. Наиболее вероятными претендентами на роль конечного эффектора прекодиционирования являются КАТФ-каналы [109] и МРТ-пора, представляющая собой белковый комплекс, расположенный на мембране митохондрий, с активностью которого в частности связан выход в цитоплазму цитохрома С и активация апоптоза. Прекодиционирование усиливает продукцию ряда белков, определяющих толерантность клетки к ишемии.

В частности, Bcl-2 (B-cell lymphoma protein-2) ингибирует МРТ-пору и супрессирует синтез белка Бах (Bcl-2-associated X-protein), который способствует открытию МРТ-поры [110, 111].

Последнее особенно важно, так как ишемическая толерантность к летальной ишемии, вырабатываемая после предъявленных периодов действия сутерминальных воздействий инициируется механизмами генного перепрограммирования, результатом которого является синтез белков *de novo*, обеспечивающих повышение устойчивости клеток к терминальным воздействиям.

Ишемическая толерантность формируется в виде «раннего окна» - развивается через несколько минут после периодов сублетальной ишемии и длится в течение нескольких часов, и «позднего окна» - развивается через 2-3 часа и длится несколько суток.

Ишемическая толерантность, развиваемая под влиянием гипотермии, также связана с активацией генов раннего реагирования, в результате чего формируется цитопротекторный фенотип клетки, поддерживаемый вновь синтезируемыми белками. Это, в свою очередь, проявляется в повышении устойчивости клетки к действию активных форм кислорода, способствует стабилизации мембран, уменьшает воспалительный ответ.

В основе данных процессов видятся выработавшиеся в процессе эволюции типовые защитно-приспособительные реакции, позволяющие выжить организмам в условиях низких температур и значительной депрессии кровообращения, что наблюдается, например, у гибернирующих животных.

Падение перфузии, изменения ионного транспорта, трансмембранного потенциала, глутаматный «удар» и оксидантный стресс, так же как нарушения теплового баланса нейрона, влекут за собой неспецифический ответ генома, проявляющийся в активации генов раннего (немедленного) реагирования (*c-fos*, *c-jun*, *krox-20*, *zif/268* и др.), или «третичных мессенджеров». От рецепторов и мембран сигнал о действии на клетку чрезвычайного раздражителя передается к ядру нейронов, где и начинается экспрессия генов, что в итоге формирует активный синтез цитопротекторных белков.

В частности, в экспериментальных моделях с фокальной ишемией мозга установле-

но, что экспрессия гена основного стресс-белка HSP72⁹ регистрируется в ограниченной области мозга с уровнем снижения мозгового кровотока ниже 50% от нормы и только в клетках, остающихся жизнеспособными. В ядерной зоне ишемии экспрессия гена HSP72 отмечается, преимущественно, в клетках эндотелия сосудов, более резистентных к ишемии, в маргинальной области инфаркта и в глиальных клетках.

В ответ на острую церебральную ишемию вслед за экспрессией генов и синтезом HSP развивается следующая волна геномного ответа, обеспечивающая синтез веществ, принимающих участие в основных механизмах отсроченной гибели клеток - провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, ферментов (синтазы iNOS, циклооксигеназы-2), участвующих в механизмах оксидантного стресса и формирования воспаления. Известная динамика в последовательности разрушительных процессов после острой ишемии (вторичные повреждения нейронов пенумбры) обусловлена динамикой развития геномного ответа.

Из этого следует, что кратковременная сублетальная ишемия в первую очередь запускает механизмы цитопротекции, которые, в условиях продолжения действия экстремального фактора, сменяются цитодеструктивными реакциями. По-видимому, такая последовательность событий и позволяет прекодиционирующим воздействиям, к которым правомочно отнести и гипотермию, сформировать толерантность клетки к последующим уже терминальным повреждениям.

Не ставя перед собой задачу подробного анализа процессов синтеза белков цитопротекции, приведем некоторые данные о их роли в защите клетки при ишемии/гипоксии/реперфузии.

Мы уже упомянули в качестве основного белка цитопротекции HSP72. Существенно, что уже незначительное – на 2-3°C, снижение или повышение температуры нейронов лавинообразно увеличивает синтез HSP с различной молекулярной массой (HSP20-70 кДа), уровень которых в клетке может возрасти в 3-5 раз в течение часа [112]. Значение температурного гомеостаза нейронов оказывается настолько важным, что природа предусмотрела наличие, как минимум, еще одной системы реагирования на столь же незначительный гипотермический сигнал, запускающий, в частности, активную продукцию белков холодового шока (БХШ, cold shock protein, СНР).

HSP и СНР относятся к классу высоко консервативных белков-шаперонов, основными функциями которых являются фолдинг белка (укладка полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную структуру белка), рефолдинг (разборка белка при агрегации – муковисцидоз, нейродегенеративные заболевания), ренатурация, стабилизация мембран органелл (митохондрии) и клетки, предупреждение ионного дисбаланса, угнетение свободно-радикальных процессов и воспалительной реакции.

Перечисленные эффекты действия белков-шаперонов обеспечивают ограничение развития практически всех типовых реакций вторичных повреждений нейронов. Именно с нарастанием их синтеза связывают формирование цитопротекторного фенотипа клетки, что в итоге формирует условия, приводящие к уменьшению зоны инфаркта миокарда на 35-65%, объема повреждения мозга на 25-52% при острых нарушениях, соответственно, коронарного и церебрального кровообращения [114].

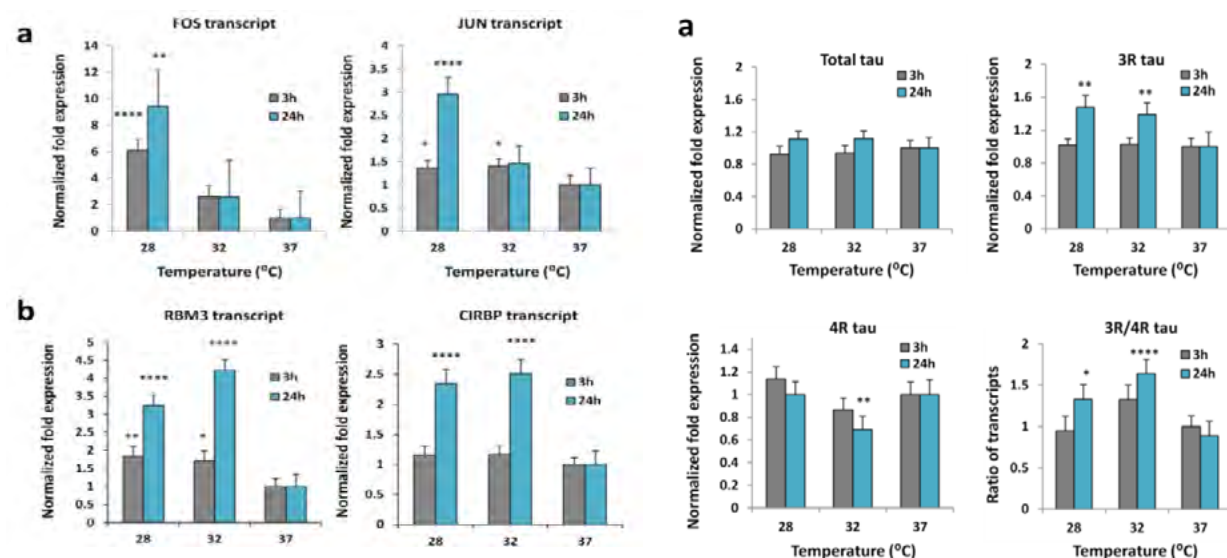
9 - белок теплового шока, БТШ; hot shock protein, HSP

Фактов того, что белки-шапероны обеспечивают формирование толерантности нейронов к ишемии накоплено, достаточно много. Наиболее полно они обобщены в экспериментальной работе Rzechorzek N.M. (2015). [115] Там же представлены собственные материалы автора, позволяющие по-новому оценивать перспективы применения гипотермии мозга при различных патологических состояниях.

В частности, показано, что понижение температуры мозга в течение 3-4-х часов провоцирует транскрипцию гена раннего реагирования FOS, количество которого в нейронах трехкратно нарастает при снижении церебральной температуры до 32°C и еще более значимо увеличивается при 28°C. Отмечено особенно выраженное увеличение спустя 24 часа после гипотермии. При этом, синтез цитопротекторных белков CNP RBM3¹⁰ увеличивается многократно и особенно значимо при снижении температуры до 28°C спустя 24 часа после охлаждения.

Не менее интересно и то, что похожие реакции развиваются при активации гена раннего реагирования JUN, обеспечивающего значительное нарастание синтеза шаперона CNP CIRBP¹¹, причем также наиболее значимо через 24 часа после окончания индукции гипотермии (рис.17).

Рис.18 Гены раннего реагирования c-fos и c-jun запускают процессинг шаперонов-CSP,



обеспечивающих неспецифическую цитопroteкцию на протяжении более суток.

Эти данные свидетельствуют о следующих примечательных фактах и позволяют сделать некоторые перспективные выводы.

Во-первых, с высокой достоверностью показано, что вполне допустимое, применительно к нейронам головного мозга, понижение температуры (до 28°C) обеспечивает генетически обусловленное значительное увеличение синтеза цитопротективных белков. Во-вторых, максимальное накопление белков цитопroteкции отмечено через 24 часа после охлаждения.

В этой закономерности прослеживаются последовательности, свойственные ишемически/метаболическому прекодиционированию (позднее окно). Указанные особенности позволили Rzechorzek N.M. заключить, что «запустив программы цитопroteкторной защиты можно пожинать плоды охлаждения без охлаждения пациента»! Эта мысль

чрезвычайно благодатна для обсуждения эффектов КЦГ.

Участие CNP CIRBP в изменении соотношения синтеза форм MAP-tau¹² способствует восстановлению поврежденной микротубулярной системы нейрона, улучшению аксонального транспорта, сохранению и восстановлению цитоскелета клетки. Кроме того, CNP CIRBP участвует в рефолдинге патологических белков, в частности бета-амилоида, из чего можно предположить позитивную роль гипотермии нейронов в предупреждении развития нейродегенеративных процессов.

Температура (c-fos и c-jun) меняет синтез 3R/4R форм MAP-tau, восстанавливая цитоскелет нейрона.

6. Протоколы аппаратной КЦГ

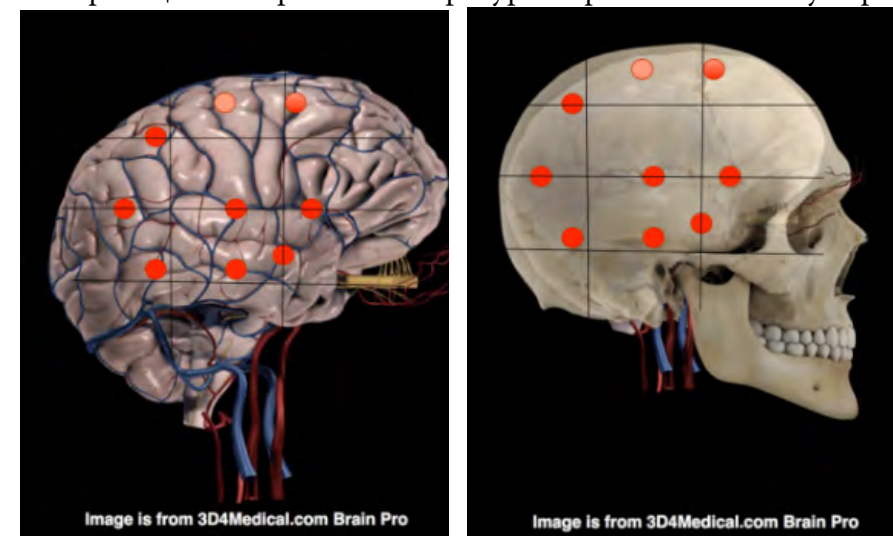
К настоящему времени накоплен достаточный материал, позволяющий представить основные особенности влияния аппаратной КЦГ на температуру головного мозга и, на основании собственного опыта, рекомендовать применение протоколов охлаждения в спортивной медицине для профилактики осложнений спортивных ЧМТ, у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и в наркологии.

6.1. КЦГ в спортивной медицине

При планировании проведения корректирующей процедуры КЦГ в целях предупреждения осложнений спортивной ЧМТ и церебральной гипертермии при физических нагрузках первоначально необходимо зарегистрировать исходную температуру коры больших полушарий спортсменов. В этих целях антенну-аппликатор аппарата РТМ-01-РЭС устанавливают на волосистой поверхности кожи головы в 9-ти областях измерения по каждому полушарию – левому и правому симметрично (Рис. 18).

Контакт антенны с кожей должен быть плотным. На рис. 19 представлена техника проведения измерений.

Рис. 19. Области проекций измерения температуры коры больших полушарий



Далее для проведения КЦГ используют аппарат АТГ-01. На голову спортсмена оде-

10 - RNA-binding protein RBM3

11 - Cold Inducible RNA Binding Protein

12 - Микротубулярный ассоциированный пептид tau

вают гипотермический шлем, поверх которого одевают термоизолирующий шлем, позволяющий плотно фиксировать охлаждающий шлем. Проверяют качество контакта шлема с поверхностью головы, не допуская появления полостей под шлемом. Шлем одевают охлажденным в режиме включения циркуляции хладоносителя (Рис. 20).

Процедуру КЦГ проводят перед физическими нагрузками в целях предупреждения церебральной гипертермии и сразу после получения спортивных ЧМТ (тренировочные, соревновательные бои в единоборствах). Длительность процедуры составляет 1 час 30 минут, поскольку для индукции гипотермии мозга необходимо уровня (снижение температуры мозга на 1,5-2°C) требуется не менее 45 минут (рекомендуемая длительность процедуры 60 минут). По окончании охлаждения следует период согревания длительностью 30 минут.

Протокол проведения процедуры КЦГ у спортсменов

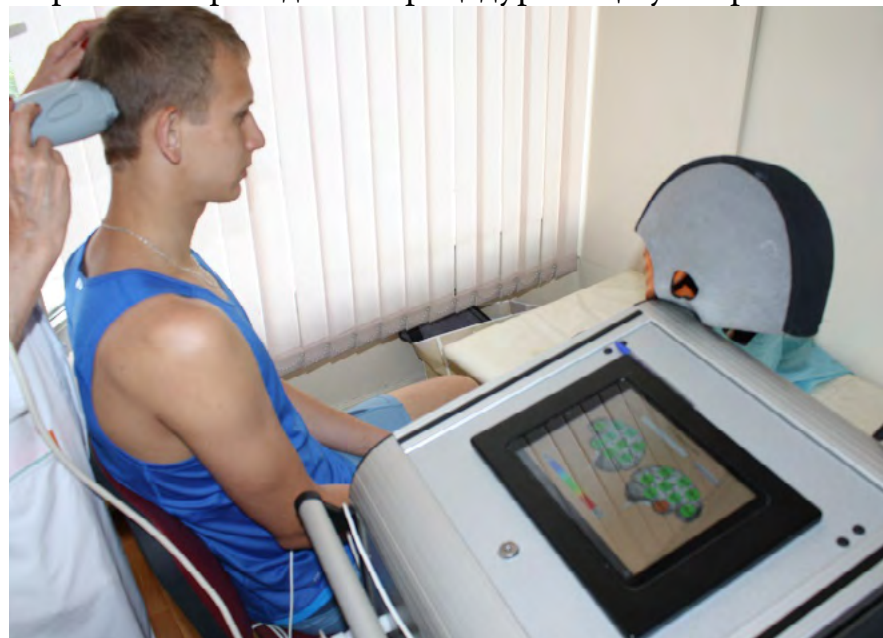


Рис. 20. Процедура измерения температуры больших полушарий мозга.

Критерии назначения КЦГ: спортивная ЧМТ, церебральная гипертермия

Критерии противопоказаний:

- выявление областей температурных аномалий в коре больших полушарий в условиях покоя;
- исходная гипо- или гипертермия тела и мозга;
- повышенное или сниженное АД;
- частота пульса ниже 50 ударов в минуту;
- индивидуальная непереносимость охлаждения скальпа

Рекомендуемая продолжительность процедура КЦГ 60-120 минут.

Критерии достаточности: краниocereбрального охлаждения – Т мозга понижена на 1,5-2°C.

Внимание! Не допускать снижение температуры тела ниже 36,2°C.

6.2. КЦГ в остром периоде у больных инсультом



Рис. 21. Процедура КЦГ и тестирование интенсивных физических нагрузок.

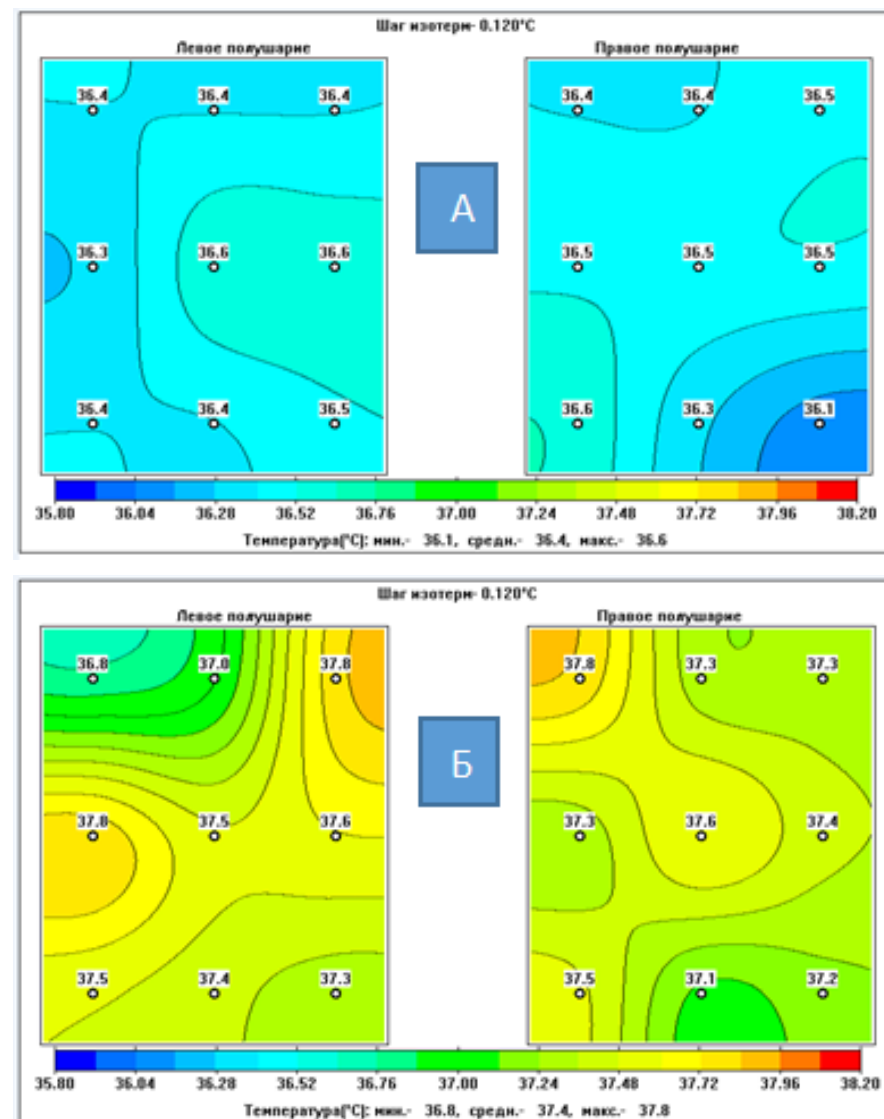


Рис. 22. Пример температурной карты мозга спортсмена в покое (А) и после 20-ти минутной разогревающей тренировки (Б).

Цель КЦГ у больных в остром периоде ишемического инсульта – ограничение вторичных повреждений нейронов (подавление реакций эксайтотоксичности), купирование церебральной и общей гипертермии, ограничение развития воспалительной реакции, отека мозга.

Перед процедурой рекомендовано зарегистрировать исходную базальную температуру и температуру коры больших полушарий спортсменов. В этих используют СВЧ-радиотермометрию при помощи аппарата РТМ-01-РЭС, проводя регистрацию в 9-ти областях измерения по каждому полушарию. (рис. 23)

Для проведения КЦГ используют аппарат АТГ-01. На голову пациента одевают гипотермический шлем, поверх которого одевают термоизолирующий шлем, позволяющий плотно фиксировать охлаждающий шлем. Проверяют качество контакта шлема с поверхностью головы, не допуская появления полостей под шлемом.

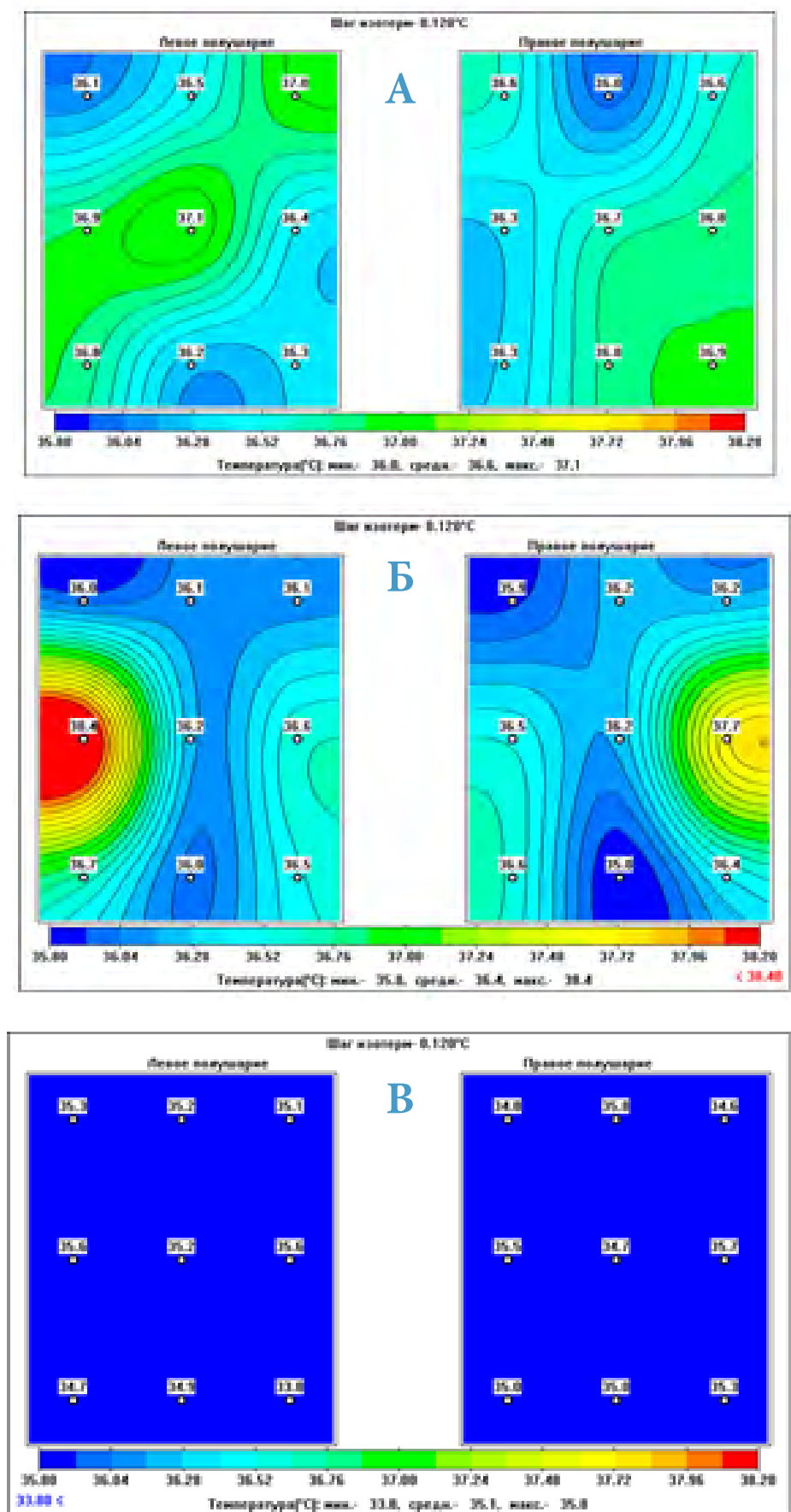


Рис. 23. Пример температурной карты спортсмена-боксера до спарринга (А), после спарринга (Б, пропущено 5 прямых ударов в голову, обнаружена область температурной аномалии) и после КЦГ (В).

Показания: ишемический инфаркт головного мозга после нейровизуализации в первые 24 часа после дебюта патологии у пациентов, предпочтительно с подъемом температуры тела или тимпанической температуры >37°C, уровень сознания по шкале комы Глазго <13, NIHSS 8 – 24, возраст >35 лет.

Противопоказания: жизнеопасные аритмии, терминальные заболевания, кровотечения, температура тела <34°C, отек легких, ЧСС <50/мин, системное АД <60 мм рт. ст.

Процедура охлаждения: применить аппаратную КЦГ, длительность охлаждения 8-24 часа, поддерживать температуру тела >36°C, температуру мозга 28-30°C, температуру кожи головы 5-10°C, рекомендовано проводить не инвазивный температурный мониторинг головного мозга и/или регистрацию тимпанической температуры, процедуру можно повторять по мере необходимости (подъем температуры тела, нарастание неврологического дефицита), но не более 3-х процедур. КЦГ позитивно сочетается с тромболитической терапией.

Процедура согревания: согревать не менее 30-60 минут, не снимая шлема с головы пациента.

КЦГ эффективно купирует церебральную гипертермию. (рис. 24)

Таблица. Средние значения температуры головного мозга и тела у больных ИИ (n=41)

	N = 41	16 часов КЦГ	Через 24 часа после КЦГ
Л/П	37,2±1,4°C	32,6±2,8°C	36,2±0,9°C
П/П	37,2±1,4°C	33,0±2,4°C	36,4±0,8°C
Т баз	37,02±0,23°C	36,2±0,6°C	36,8±0,6°C

Пациентам проводится стандартная терапия, включающая фармакологическую нейропротекцию, поддержание витальных функций, включая ИВЛ, и нормализацию гомеостаза. Применение средств, предупреждающих мышечную дрожь обычно не требуется, но при возникновении дрожи можно использовать буспирон.

Ожидаемые результаты применения КЦГ по данным ГКБ №64 города Москвы:

- КЦГ применили у 208 пациентов с ишемическим инсультом, летальность в ОРИТ уменьшилась с 20,7% до 9,8%, отмечено стабильное уменьшение неврологического дефицита (NIHSS) на 38%, в группе сравнения – на 5,6%.
- Результаты по данным Больницы №1 УДП (Волынская больница, г. Москва):
- КЦГ применили у 137 пациентов с ишемическим инсультом, летальность в ОРИТ уменьшилась с 14,8% до 7,6%, отмечено стабильное уменьшение неврологического дефицита (NIHSS) на 36%, в группе сравнения – на 6,4%.
- КЦГ обеспечивает эффективное купирование лихорадки и церебральной гипертермии, способствует стабилизации гемодинамики и повышению уровня сознания. Каких-либо осложнений, в том числе инфекционных, или побочных эффектов не выявлено.

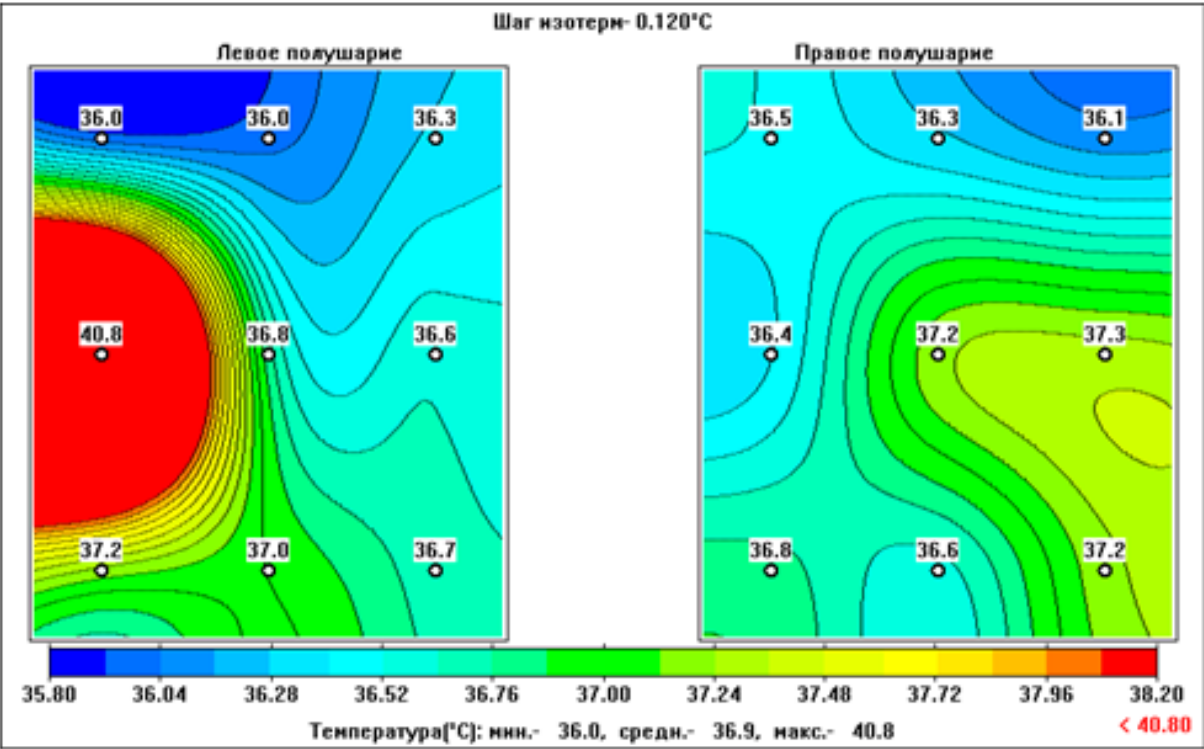
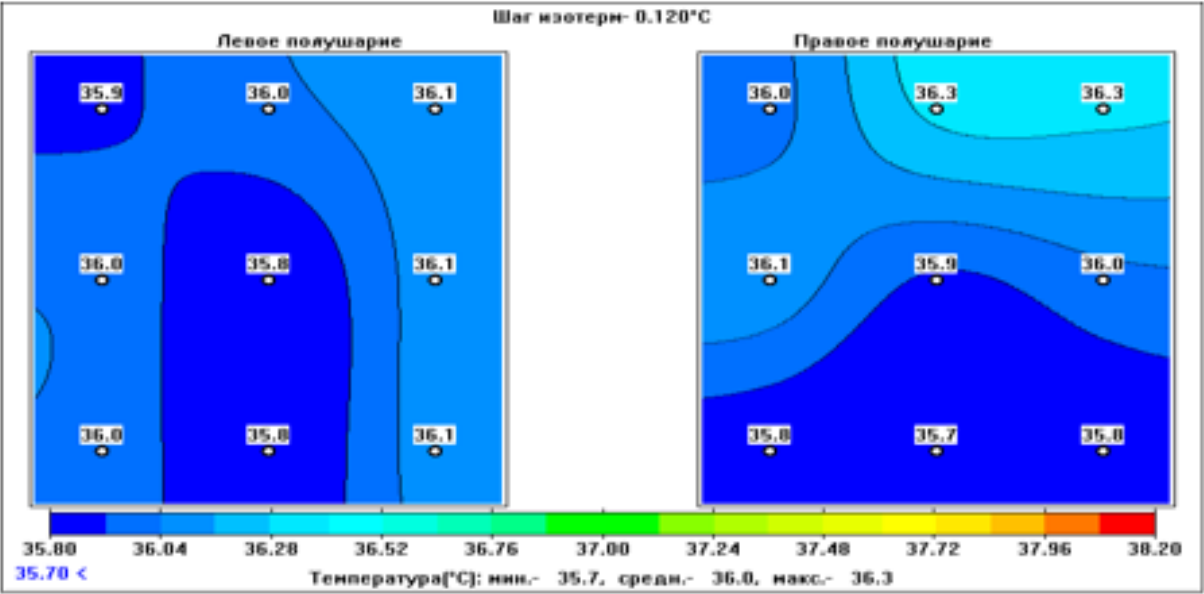


Рис. 24 Пример температурных карт головного мозга здорового индивидуума и больного ишемическим инсультом в первые 24 часа развития заболевания.

6.3. КЦГ у пациентов с алкогольной болезнью

Показаниями к проведению краниocereбрального охлаждения являются выраженный алкогольный абстинентный синдром с судорожным компонентом; патологическая неврологическая симптоматика, указывающая на умеренную или тяжелую энцефалопатию; делириозный синдром; интоксикационный отек головного мозга.

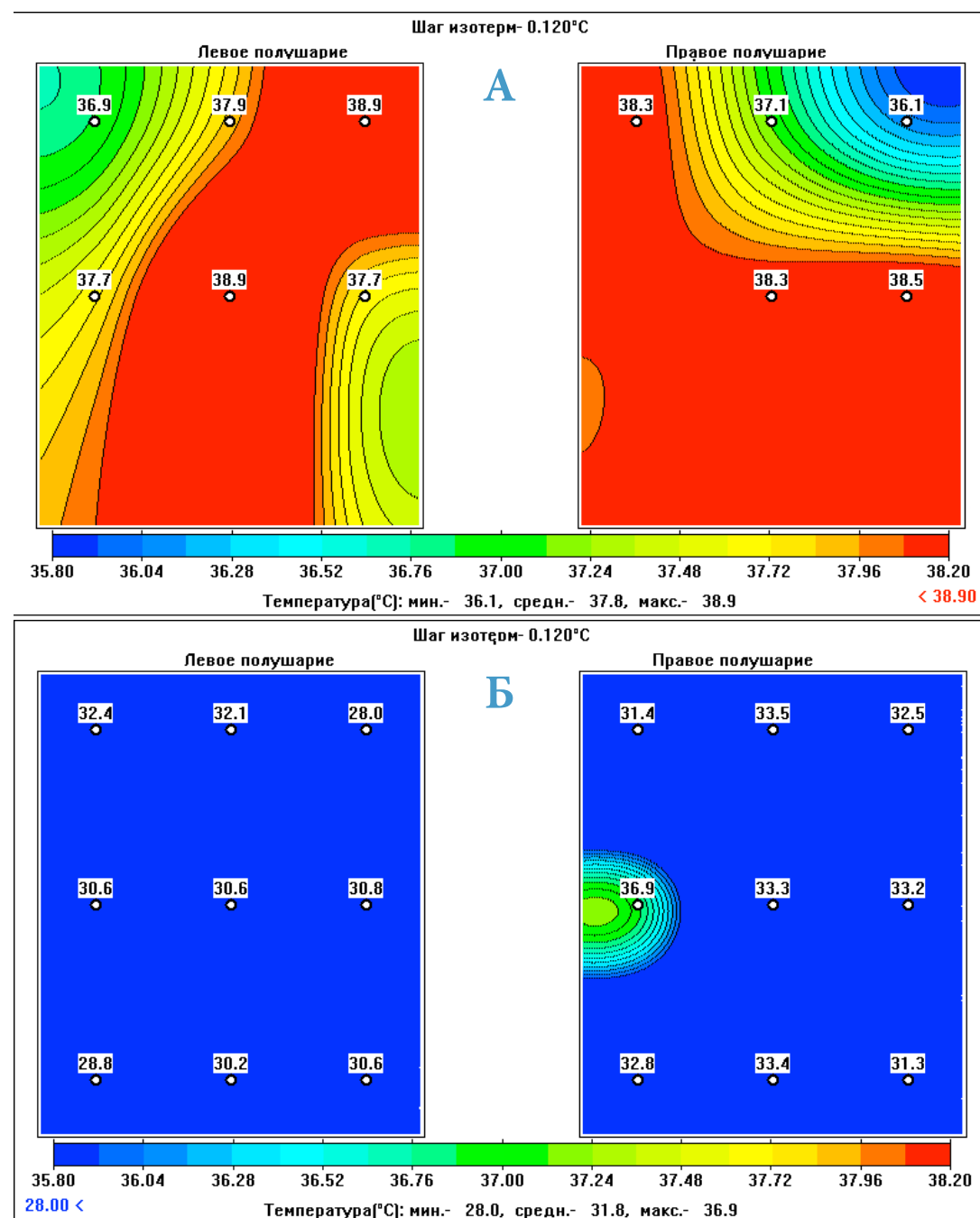


Рис.25 Температурная карта головного мозга у больного ишемическим инсультом в первые сутки заболевания (А) до КЦГ и после КЦГ (Б).

Противопоказаниями к проведению КЦГ являются грубые повреждения мягких тканей головы или переломы костей свода черепа, выраженные электролитные расстройства; выраженное общее истощение организма пациента; снижение температуры тела; систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст., ЧСС – ниже 50 уд/мин.

Процедура КЦГ проводится с применением аппарата АТГ-01, обеспечивающего охлаждение области волосистой части кожи головы с помощью специальных гипотермических шлемов.

Процедура КЦГ включает этап охлаждения скальпа и согревания по завершению КЦГ. Согревание не должно быть быстрым, в противном случае это может привести к

дистрибутивным гемодинамическим нарушениям и/или провоцированию судорог. Согревать следует постепенно в течение не менее 30-45 минут не снимая шлема.

Длительность процедуры варьируется от 2-х часов при алкогольном абстинентном синдроме легкой и средней степени тяжести и до 4-х часов при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме, в зависимости от субъективных ощущений больных. Тяжесть синдрома оценивается по шкале CIWA-Ar.

Для больных с делириозным синдромом и отеком головного мозга длительность процедуры варьируется от 6 до 12 часов на фоне интенсивной терапии и контроля гемодинамических показателей.

Количество процедур варьируется от 2-х до 6-ти. При делириозном синдроме и отеке головного мозга назначают 1-3 процедуры до выхода больного из делирия. В реабилитационном периоде КЦГ применяют в составе комплексного лечения в течение 10-12 дней. Длительность процедуры в этом случае составляет 1,5-2 часа.

Показания к преждевременному прекращению процедуры КЦГ включают развитие брадикардии и нарушения ритма сердца, отказ больного от процедуры при наличии сознания и в связи с плохой переносимостью охлаждения.

Осложнений от применения однократного и курсового применения КЦГ не выявлено.

К побочным эффектам при проведении КЦГ больным с аддиктивными расстройствами следует отнести нарастание интенсивности головной боли; нарастание двигательного возбуждения у больных с делириозным синдромом в первые 30-60 минут от начала гипотермии; увеличение артериального давления на 20-30 мм.рт.ст. у больных с энцефалопатиями II-III; появление единичных желудочковых экстрасистол при проведении КЦГ более 6 часов у больных с делириозным синдромом.

Рекомендовано проводить постоянный мониторинг температуры тела и тимпанической температуры, не допускать понижения температуры тела ниже 36,2°C при тимпанической температуре до 34-35°C.

КЦГ применяют в составе стандартной терапии согласно рекомендациям по лечению абстинентных состояний, делирия и делирия с отеком головного мозга. На этапе индукции гипотермии, больным требуется может потребоваться увеличение дозы бензодиазпинов, в связи с нарастанием психомоторного возбуждения в ответ на раздражитель (холодный шлем аппликатора), но по достижении температуры в наружном слуховом проходе $35 \pm 0,50^\circ\text{C}$ происходит седация больного, что позволяет уменьшить дозы поддерживающей терапии.

Опыт терапии алкогольной болезни с применением методики КЦГ (2000 пациентов, более 5000 процедур) позволил показать сокращение среднего времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии с 3,5 до 2,8 дней. Время купирования психотических состояний не превысило 5-ти суток и в среднем составило 2,08 койко-день.

6.4. Материально-технической обеспечение

Для воспроизведения КЦГ и мягкой ОТГ рекомендуется использование Аппарата терапевтической гипотермии АТГ-01 (Рис. 25), а для контроля температуры головного мозга СВЧ-радиотермометр РТМ-01-РЭС.



Рис. 26. Аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01, шлемы-криоаппликаторы и термозащитный шлем. Регистрационное удостоверение - ФСР 2011/11788 от 29.08.2011

Основные технические характеристики АТГ-01

Номинальное напряжение питания – 220...240В, 50 Гц

Потребляемая мощность – 400...500 Вт

Потребляемый ток – 1,8 А

Габаритные размеры – 940/450/520 мм

Масса – 65 кг

Рекомендуемая температура хладоносителя – от -5°C до -10°C

Рекомендуемая температуры кожи головы во время КЦГ – $+5 \pm 2^\circ\text{C}$

Время непрерывной работы – до 96 часов

В составе аппарата - шлемы-криоаппликаторы различных размеров для отведения тепла от волосистой поверхности кожи головы и термозащитные шлемы

Принцип действия аппарата основан на 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. АТГ-01 позволяет одновременно использовать 2 шлема-криоаппликатора для двух пациентов (два независимых канала индукции гипотермии). 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.

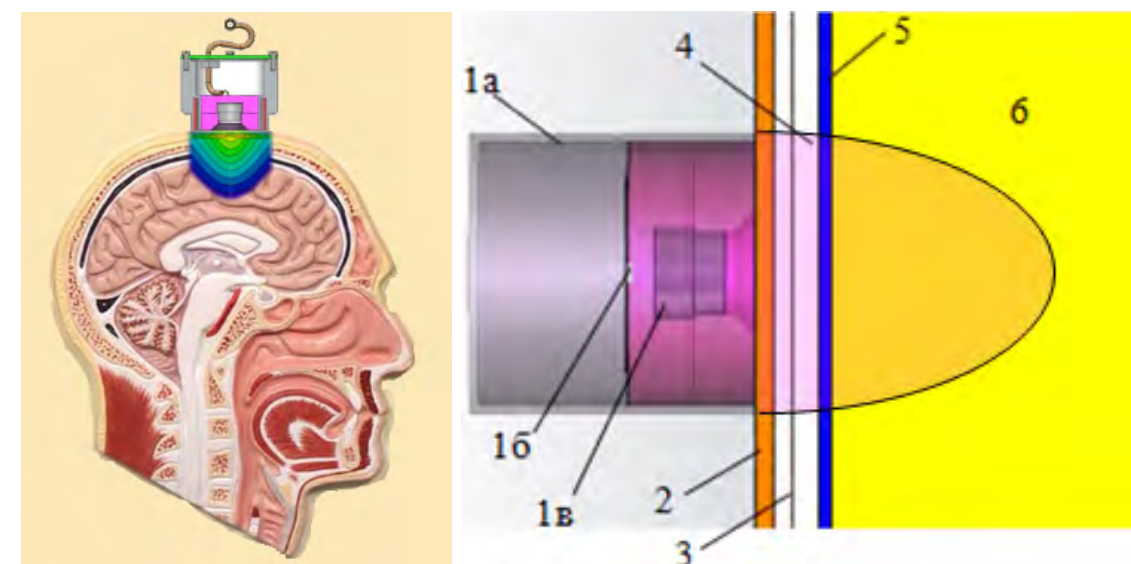


Рис. 27. Глубина локации ЭМИ мозга с поверхности кожи головы (слева); положение антенны (посередине, 1а – антенна-аппликатор, 1б – система возбуждения ЭМИ, 1в –ИК-датчик, 2 – кожа, 3 – жировой слой, 4 – кости черепа, 5 – ликвор, 6 – мозг); внешний вид РТМ-01-РЭС (справа).

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.

Для не инвазивной СВЧ-регистрации температуры головного мозга рекомендуется использование регистратора РТМ-01-РЭС. На рис 26. представлены схемы регистрации ЭМИ тканей головного мозга.

Диагностический радиотермометр РТМ-01-РЭС содержит антенну, блок обработки информации, программу для ПК «РТМ-диагностика» с шаблоном обследования и экспертной системой для оценки тепловой активности глубоких тканей.

Аппарат РТМ-РЭС – портативное устройство, обеспечивающее локацию ЭМИ в диапазоне 3,6 – 3,9 ГГц. Экспертная программа позволяет расчетным путем определить значения температуры в °С с учетом температуры кожи, измеренной в инфракрасном диапазоне, и дать оценку появления тепловых аномалий на глубине 4-6 см от поверхности кожи. Интенсивности ЭМИ тканей пропорциональна активности метаболизма, что с достаточной точностью прослеживает динамику изменений температуры мозга.

Литература:

1. Lange R., Ingwall J., Hale S.L. Preservation of high-energy phosphates by verapamil in reperfused myocardium // *Circulation* – 1984. – Vol. 70. – P. 734-741.
2. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium// *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1124-1136.
3. Simon R.P., Meller R., An Zhou, Henshall D. Can Genes Modify Stroke Outcome and By What Mechanisms?//*Stroke*. 2012;43:286-291.
4. Bigelow W., Callegan J., Hopps J. General hypothermia for experimental intracardiac surgery//*Ann. surg.*,1950, 132, 3, p. 531-539.
5. *Pratique de L'Hibernotherapie en chirurgie et en medecine*, 1954
6. А.Лабори, П.Гюенар Гибнотерапия в медицинской практике, М.,1956
7. Lian C., Cacn J. e.a. Hemodinamique cardio-vasculaire sous hibernation artificielle//*Soc. France therapeutique et pharmacodynamie*, 1953. p.18
8. Chan J. ea Surrenale et hibernation artificielle//*Soc. Fran. D'anest*, 1953, p.32
9. Melon J.M. Pharmacodynamie cardio-vasculaire sous hibernation artificielle//*Semaine d'information sur l'hibernation artificielle*, 1953
10. Билибин Д.П. с соавт. Висцеральная афферентация и боль. М., Эгра, 1998, С. 226
11. Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Привалова И.Л. Функциональная гетерогенность поврежденного гастродуоденального комплекса.// *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. № 1, 2007 г 628-632с.
12. В.А.Неговский Оживление организма и искусственная гипотермия, 1960, М.медгиз
13. Laine P. e. al. Hypothermie centrale rapide obtenue chez le chien au moyen d`un echangeur thermigue agissant au niveau d`une circulation artificielle extra-corporelle//*Compt. Rend. Soc. De biol.*, 1956, 150, 1, P. 116-118
14. Перельман М.И. Экспериментальные данные о применении гипотермии для операции на сердце и магистральных сосудах в кн. *1ММИ Юбилейная сессия. Хирургическая секция.*, 1955, С. 75-76

15. Maruyama M, Kobayashi Y, Kodani E. et al. Osborn Waves: History and Significance // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 4(1): 33-39 (2004)
16. Bigelow W.G. Lindsay W.K. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery//*Ann. Surg.*, 1950 132, 5 P. 849-866
17. Гаевская М.С. Углеводно-фосфорный обмен мозга при умирании в условиях гипотермии и при последующем восстановлении жизненных функций организма. В кн. *Вопросы биохимии нервной системы*, Киев, 1957, С 268-277
18. Ricca R.A. e.al. Effect of environmental traumatic shock in dogs//*J. clin. Investing.*, 1945, 24, 3, P. 127-139
19. Копшев С.Н. Кранио-церебральная гипотермия в акушерстве. М., Мед., 1985, С.112
20. Webb, WR, Deguzman, VC, Grogan, JB, et al Hypothermia: its effects upon hematologic clearance in experimentally induced staphylococcal bacteremia. *Surgery* 1962;52,643-647
21. Pool, JL, Kessler, LA Mechanism and control of centrally induced cardiac irregularities during hypothermia: I. Clinical observations. *J Neurosurg* 1958;15,52-64
22. Marion, DW, Leonov, Y, Ginsberg, M, et al Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med* 1996;24,S81-S89
23. Литасов Е.Е., Ломиворотов В.М. Постнов В.Г. Бесперфузионная углубленная гипотермическая защита. под ред. Мешалкина Е.Н., Новосибирск, 1988, 206 с
24. Бачериков А. Н., Романова А. А. Пути преодоления резистентности к психотропным препаратам с сочетанным применением краниocereбральной гипотермии и рисполепта (описание клинического случая) // *Український вісник психоневрології*. — 2003. — Т. 11, вип. 3. — С. 26–27.
25. Marcleod M.R., Petersson J., Norrving b., Hacke W., Dirnagl U., Wagner M., Schwab S. Hypothermia for Stroke: call to action 2010//*International Journal of Stroke*, 2010, Vol, 5, Issue 6, p. 489-492.
26. Laura Mcilvoy. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. *Journal of Neuroscience Nursing*, Feb 2004 v36 i1 p23(9)
27. J. Soukup, A. Zauner, E. M. R. Doppenberg et al., “The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome,” *Journal of Neurotrauma*, vol. 19, no. 5, pp. 559–571, 2002
28. Broessner G., Beer R., Lackner P. et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with cerebrovascular disease//*Stroke*, 2009? V. 40, p 657-665.
29. Diringer, Michael N. ea Erratum Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients//*Critical Care Medicine*, 2004, V. 32, I. 7, - P 1489-1495
30. Campos F, Sobrino T, Vieites-Prado A., Pérez-Mato M., Rodríguez-Yanez M., Blanco M., Castillo J. Hyperthermia in Human Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Similar Outcome, Different Mechanisms// *PLoS ONE* 11/2013; 8(11):e78429. DOI:10.1371/journal.pone.0078429.

31. William N. Whiteley, Ralph Thomas, et al. Do acute phase markers explain body temperature and brain temperature after ischemic stroke?// *Neurology*. 2012, 10; 79(2): p 152–158.
32. Karaszewski B., Wardlaw J.M., Marshall I et al. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke//*Brain*, 2009, v.132, p 955-964.
33. E. B. Cady, P. C. D'Souza, J. Penrice, and A. Lorek, The estimation of local brain temperature by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy// *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 33, no. 6, pp. 862–867, 1995.
34. Meairs S., Wahlgren N., Dirnagl U et al. Stroke research priorities for the next decade – a representative view of the European scientific community//*Cerebrovasc. Dis.*, 2006, v. 22, p. 75-82.
35. Justin B. Lundbye Editor, Christopher C. Young, Robert N. Sladen Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. Clinical Application and Management.//*Clinical Monitoring, International Anesthesiology Clinics*, 1996, V 34, p 112
36. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черпно-мозговой травмы. М., Мед., 2009. 384 с.
37. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга. Под ред. Угрюмова В.М., М. Мед., 1974. С. 318
38. *Journal of Neurosurgery* 100(2): 2004, p 272-7
39. Huan Wang Giuseppe Lanzino Thermal Regulation of the Brain//*An Anatomical and Physiological Review for Clinical Neuroscientists*, 2007
40. 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
41. Дерягин М.Н. Краниocereбральная гипотермия в хирургии сонных артерий, Дисс. канд. мед. наук, Новосибирск, 2004
42. 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
43. Шевелев О.А., Бутров А.В. Технологии лечебной гипотермии в интенсивной терапии и реаниматологии// *Неотложная медицина*. №3, 2010, С.45-49
44. Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шарина И.А. Краниocereбральная гипотермия в терапии ишемического инсульта//*Укр. ж-л Боль, обезболивание и интенсивная терапия*, №1, 2012, С.605-608
45. Mrozek S, FVardon, T. Geeraerts Brain Temperature: Physiology and Pathophysiology after Brain Injury//*Anesthesiology Research and Practice*
46. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, 4th edition, 2002.
47. C. Jessen, “Selective brain cooling in mammals and birds,” *Japanese Journal of Physiology*, vol. 51, no. 3, pp. 291–301, 2001.
48. M. Cabanac and H. Brinnet, “Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia,” *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, vol. 54, no. 2, pp. 172–176, 1985.
49. Z. Mariak, M. D. White, J. Lewko, T. Lyson, and P. Piekarski, “Direct cooling of the human brain by heat loss from the upper respiratory tract,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 87, no. 5, pp. 1609–1613, 1999.
50. Sharma, H.S. Hyperthermia induced brain oedema: Current status & future Perspectives *Indian J Med Res* 123, May 2006, pp 629-652.
51. Bain, A.R., Morrison, S.A., Ainslie, P.N. Cerebral oxygenation and hyperthermia. *Front Physiol*. 2014; 5: 92. 2014 Mar 4.
52. Nybo, L Brain temperature and exercise performance *Experimental physiology* 97(3):333-9 · November 2011
53. Nybo, L., Nielsen, B. Middle cerebral artery blood flow velocity is reduced with hyperthermia during prolonged exercise in humans. *J Physiol* 534, 279–286.2001
54. Nibo, L., Wanscher, M., Secher, N.H. Influence of intranasal and carotid cooling on cerebral temperature balance and oxygenation *Front. Physiol.*, 27 February 2014 | doi: 10.3389/fphys.2014.
55. А.В. Конов, О.А. Шевелёв, А.В. Смоленский, О.И. Беличенко, А.В. Тарасов, З.М., Хусяйнов, А.И. Гарахан Использование локальной терапевтической краниocereбральной гипотермии для профилактики осложнений легкой черепно-мозговой травмы в спорте// *Журнал «ТЕРАПЕВТ»* № 11–12/2015, С. 21-28.
56. Campos, Francisco, María Pérez-Mato, Jesús Agulla, Miguel Blanco, David Barral, Ángeles Almeida, David Brea, Christian Waeber, José Castillo, and Pedro Ramos-Cabrera. 2012. Glutamate excitotoxicity is the key molecular mechanism which is influenced by body temperature during the acute phase of brain stroke. doi:10.1371/journal.pone.0044191 <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:10579106>
57. Cheever E. A., Foster K.R., «Microwave Radiometry in Living Tissue: What Does it Measure?», *IEEE Trans. Biomed. Engineering*, vol. 39, pp. 563-867, June 1992.
58. Колесов С.Н., Воловик М.Г., Кравец П.Я. Тепловидение и радиотермометрия при черепно-мозговой травме, в кн. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме под ред. Коновалова А.Н., Москва, «Антидор», 1998, с. 429-439.
59. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М; Мед., 2001, С. 327
60. 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
61. 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
62. 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
63. Justin B. Lundbye Editor Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. Clinical Application and Management Springer, London, 2012, P. 122
64. Bust KM., Greeg DM., Hypoxic ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms//*NeuroRehabilitation*, 2010, 26, 5-13

65. Hoesch RE., Koenig MA., Geocadin RG. Coma after global ischemic brain injury: pathophysiology and emerging therapies//Crit Care Clin, 2008, 24, 25-44
66. Redmond JM., Gillinov AM., Zehr KJ. E.a. Glutamate excitotoxicity: a mechanism of neurologic injury associated with hypothermic circulatory arrest//J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 107, 776-86
67. Szydlowska K., Tymianski M., Calcium, ischemia and excitotoxicity/ Cell Calcium, 2010, 47, 122-9
68. Simon RP., Acidotoxicity traps excitotoxicity in ischemic brain//Arch Neurol., 2006, 63, 1368-71
69. Wahlgren NG., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischemia: facts and fancies – the need for new approaches//Cerebrovasc Dis., 2004, 17, Suppl 1, 153-66
70. Wong CH., Crank PJ. Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury//Curr Med Chem., 2008, 15, 1-14
71. Eldadah BA., Faden AI., Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury//J Neurotrauma, 2000, 17, 811-29
72. Eldadah BA., Faden AI., Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury//J Neurotrauma, 2000, 17, 811-29
73. 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
74. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-1587
75. Thrombolytic therapy for stroke. Edited by P.D.Lyden. Totowa: Human Press, 2001-410
76. Dietrich WD., Morphological manifestations of reperfusion injury in brain//Ann N Y Acad Sci., 1994, 723, 15-24
77. 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
78. Ernster I. Biochemistry of reoxygenation injury//Crit Care Med, 1988, 16, 947-53
79. Wong CH., Crank PG Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury//Curr Med Chem, 2008, 15, 1-14
80. Lampe JW., Becker LB., State of the art in therapeutic hypothermia//Annu Rev Med., 2011, 11, 104-10
81. Azmoon S., Demarest C., Pucillo AL., e.a. Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia//Cardiol Rev., 2011, 19, 108-114
82. 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
83. Mirto N. Prandini; Antonio Neves Filho; Antonio J. Lapa; João N. Stavale Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation// Arq. Neuro-Psiquiatr. v.63 n.3b São Paulo sep. 2005
84. Mirto N. ea Mild hypothermia reduces brain inflammation//Arq. Neuro-Psiquiatr. v.69 n. 3, 2006
85. Bernard SA., Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review//Crit Care Med., 2003, 31, 2041-51
86. Polderman KH., Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia//Crit Care Med., 2009, 37, 186-202
87. Hossmann K.A. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats// Crit Care Med. 1988,16(10). 923-41
88. 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
89. 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
90. Busto R., Deitrich W.D., Globus M.Y., Valdes I., Scheinberg P., Ginsberg M.D. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury//J. Cereb Blood Flow Metab., 1987, 7(6).729-38
91. 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
92. 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
93. 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
94. Holzer M. ea Induced Hypothermia For Neuroprotection After Cardiac Arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis//Crit Care Med. 2009, 32, 112-8
95. 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
96. Thomas M Hemmen J Neurotrauma. 2009, 26(3): 387–391. doi:10.1089/neu.
97. 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.
98. Kammergaard LP, Rasmussen BH, e a 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.
99. TM, Lyden PD. Induced hypothermia for acute stroke// Stroke 2007;38(2 Suppl):794–9.
100. Den Hertog HM., van der Worp HB., Tseng MC., Dippel DV. Cooling therapy for acute stroke.// Cochrane Database Syst Rev. 2009, 130, 3063-74
101. 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
102. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us?// Stroke 2004;35(6):1482–9.

103. Dietrich WD, Busto R, et al. Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats.// J Cereb Blood Flow Metab 1993;13(4):541–9.
104. 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.
105. 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
106. 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.
107. Midori Yenari, MD; Kazuo Kitagawa, MD; Patrick Lyden, MD; Miguel Perez-Pinzon, PhD Metabolic Downregulation A Key to Successful Neuroprotection?// Stroke. 2008;39:2910-2917
108. Kamota T., Li T.S., Morikage N. et al. Ischemic pre-conditioning enhances the mobilization and recruitment of bone marrow stem cells to protect against ischemia/reperfusion injury in the late phase // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1814-1822.
109. Gidday J.M., Fitzgibbons J.C., Shah A.R., Park T.S. Neuroprotection from ischemic brain injury by hypoxic preconditioning in the neonatal rat. //Neurosci. Lett. 1994; 168: 1–2: 221–224.
110. Gidday J.M. e a. Neuroprotection from ischemic brain injury //Neurosci. Lett. 1998; 268: p 118 – 124..
111. Gao X., Chang C., Duan D., Ru L., Yin G. Eff ect of hypoxic preconditioning on neural cell apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in cerebral ischemia-reperfusion in rats.// J. Huazhong Univ. Sci. Technolog Med. Sci. 2006; 26: 1: 17–20.
112. Xue-Han Ning e.a. //Am J Physiol, 1998;
113. Al-Astal Protein and peptide letters, 2016
114. Kaneko T., Kibayashi K. //Brain Res., 2012.
115. Rzechorzek, Nina Marie Hypothermic preconditioning in human cortical neurons: coupling neuroprotection to ontogenic reversal of tau//Edinburgh Research Archive, 2015