

УДК 616.8

## ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ

Бояринцев В.В.<sup>2</sup>, Журавлев С.В.<sup>3</sup>, Ардашев В.Н.<sup>3</sup>, Шевелёв О.А.<sup>4</sup>, Стулин И.Д.<sup>1</sup>,  
Шаринова И.А.<sup>3</sup>, Каленова И.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup>Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>3</sup>Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>4</sup>Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва

E-mail: sharinovaia@yandex.ru; Ard-47@mail.ru

*Изучены нейропротективные эффекты, изменения мозгового кровотока и реакция гемодинамики на краниocereбральную терапевтическую гипотермию. Гемодинамические показатели и мозговой кровоток были исследованы в норме у здоровых добровольцев и при патологии – в острейшем периоде ишемического инсульта. У пациентов с ишемическим инсультом также исследовался неврологический статус. Оценка мозгового кровотока проводилась методом транскраниальной доплерографии, гипотермия индуцировалась аппаратом терапевтической краниocereбральной гипотермии.*

*Установлен выраженный нейропротективный эффект краниocereбральной гипотермии у пациентов с острейшим ишемическим инсультом. При сравнении реакции мозгового кровотока на охлаждение у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых добровольцев обращает на себя внимание разнонаправленное действие краниocereбральной гипотермии на мозговой кровоток. У здоровых добровольцев выявлено снижение среднего артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и скоростных параметров мозгового кровотока, а у пациентов с инсультом было установлено нарастание скорости мозгового кровотока с умеренным нарастанием индексов периферического сопротивления в пострадавшем сосудистом бассейне без изменения среднего АД и ЧСС.*

Ключевые слова: краниocereбральная гипотермия, мозговой кровоток, терапевтическая гипотермия, транскраниальная доплерография.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 59–64.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64

Гипотермия, применяемая с целью нейропротекции, обладает наиболее основательной доказательной базой. В течение последних 20 лет было подтверждено, что, замедляя метаболические механизмы повреждения ткани мозга, гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект [1].

Вопрос применения гипотермии при ишемическом инсульте остается не до конца изученным.

Модели фокальной или глобальной ишемии на опытных животных свидетельствуют, что гипотермия влияет на широкий диапазон механизмов клеточной гибели, включая энергетический дефицит, разрушение гематоэнцефалического барьера, образование свободных радикалов, эксайтотоксичность и воспаление. Изменение температуры центральной нервной системы – это универсальная реакция, сопутствующая патологическому процессу при острой церебральной патологии, она отражает изменение метаболизма головного мозга [2].

Нормальным уровнем мозгового кровотока является 50–60 мл на 100 г/мин. При уровне мозгового кровотока 20 мл на 100 г/мин возникают нарушения функций нейронов коры мозга. Дальнейшее снижение мозгового кровотока до уровня 10–15 мл на 100 г/мин приводит к гибели нейронов и формированию зоны ядра инсульта, вокруг которой существует зона пенумбры, или ишемической полутени. Эта зона при сохраняющемся дефиците кровотока в дальнейшем может включиться в зону ядра инсульта либо восстановить свои функции [3].

Отметим, что первые исследования, посвященные лечебному воздействию гипотермии, в нашей стране были выполнены под руководством основоположника реаниматологии в нашей стране академика В.А. Неговского. В экспериментальных исследованиях было установлено, что нейропротективный эффект гипотермии обусловлен снижением метаболизма [4]. В опытах на обезьянах гипотермия снижает церебральный метаболический индекс по кислороду. В экспериментах на животных было показано, что гипотермия снижает метаболизм на 30–40 %, и при этом выявлено снижение мозгового кровотока [5]. В процессе охлаждения метаболизм снижается на 5–7 % на каждый градус Цельсия. Мозговой кровоток также

падает, однако это компенсируется снижением метаболизма. Терапевтическая гипотермия при черепно-мозговой травме уменьшает избыточный ток  $Ca^{2+}$  в клетку, уменьшает накопление глутамата [6–8]. Предполагается, что вид реакции мозгового кровотока будет зависеть от фазы охлаждения/согревания, глубины и продолжительности гипотермии. Детальное изучение мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне проводимой краниоцеребральной гипотермии в литературе отсутствует.

Известно два основных метода для индукции системной гипотермии у пациентов с инсультом: поверхностное охлаждение и эндоваскулярное охлаждение [9–11]. Методы поверхностного охлаждения в основном имеют преимущество неинвазивности и, наверное, именно поэтому более широко применимы по сравнению с эндоваскулярными методами. Селективное охлаждение головы и шеи с использованием шлемов, шапок и шейных манжет может иметь преимущество в связи с отсутствием системных осложнений, что было продемонстрировано на пациентах с травматическим повреждением головного мозга [12, 13], а также после остановки кровообращения [14].

Краниоцеребральная гипотермия (КЦГ) – метод локальной гипотермии тканей головы и головного мозга, в результате которого индуцируется гипотермия головного мозга и мягкая общая гипотермия. Для проведения краниоцеребральной гипотермии используются специальные шлемы-криоаппликаторы, охлаждаемые с помощью циркулирующего в них хладоносителя. В исследовании метода КЦГ на лабораторных животных отмечалось значимое снижение температуры головного мозга, наличие температурного градиента между корковыми и подкорковыми структурами [15].

Цели работы: оценить влияние КЦГ на мозговой кровоток и гемодинамику в норме у соматически здоровых добровольцев; изучить указанные параметры и изменение неврологического дефицита при острой церебральной патологии у пациентов с острым ишемическим инсультом.

### Методика

На базе неврологического отделения для больных с НМК с палатами РИТ ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ было проведено исследование мозгового кровотока и параметров гемодинамики до и после применения метода КЦГ в норме и при патологии.

Нами было проведено исследование мозгового кровотока в норме у 7 здоровых добровольцев до и после проведения КЦГ, а также при патологии головного мозга – у 20 пациентов с острым ишемическим инсультом.

В исследование было включено 7 добровольцев (3 мужчин, 4 женщины). Средний возраст добровольцев составил  $26,4 \pm 12,99$  года.

Критериями включения в исследование послужили:

1. Отсутствие хронических и острых соматических заболеваний.
2. Отсутствие неврологических заболеваний и нейротравмы в анамнезе.
3. Нормотермия.

Добровольцам был проведен стандартный неврологический осмотр, оценка соматического статуса, АТГ-01 измерялись гемодинамические показатели (АД, ЧСС),  $SpO_2$ , термометрия. Получено добровольное информированное согласие на включение в исследование.

Регистрация транскраниальной доплерографии (ТКДГ) проводилась на ультразвуковом доплеровском анализаторе производства фирмы «Биосс» «Ангиодин-Универсал» (рис. 1).

Транскраниальная доплерография была выполнена с применением стандартного протокола оценки скоростных параметров мозгового кровотока по основным сосудистым бассейнам (бассейнам средних мозговых артерий с двух сторон, бассейнам передних мозговых артерий с 2 сторон, бассейне основной артерии).

Далее здоровым добровольцам была индуцирована КЦГ в течение 1 ч. Для индукции КЦГ применялся аппарат терапевтической гипотермии российского производства АТГ-01, состоящий из шлема-криоаппликатора, охлаждающего контура, блока управления и температурных датчиков. Для контроля температуры применялись датчики, установленные в область наружного слухового прохода, в подмышечную впадину и на самом гипотермическом шлеме. Краниоцеребральная гипотермия представляет собой метод поверхностной гипотермии с преимущественным охлаждением головного мозга. Данный метод может быть проведен у пациентов и здоровых добровольцев в сознании и не требует дополнительной седации.

Все добровольцы удовлетворительно перенесли процедуру охлаждения, субъективно отмечали сонливость. Перед процедурой проводился мониторинг гемодинамических показателей и температуры в наружном слуховом проходе, аксиллярной температуры и температуры шлема-криоаппликатора. После 60 мин охлаждения выполнялась повторно ТКДГ по стандартному протоколу.

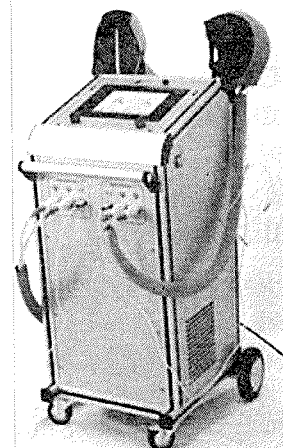


Рис. 1. Аппарат терапевтической краниоцеребральной гипотермии АТГ-01

Основные параметры гемодинамики в группе здоровых добровольцев до и после применения краниocereбральной гипотермии

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение	Единица измерения
Систолическое АД до гипотермии	120,7	13,0	мм рт. ст.
Систолическое АД после гипотермии	112,8	11,1	мм рт. ст.
ДАД до гипотермии	72,8	8,1	мм рт. ст.
ДАД после гипотермии	67,8	9,5	мм рт. ст.
Среднее АД до гипотермии	88,8	9,3	мм рт. ст.
Среднее АД после гипотермии	82,8	9,8	мм рт. ст.
ЧСС до	68,6	6,6	уд/мин
ЧСС после	64,7	6,5	уд/мин

Для статистической обработки результатов исследования использовался компьютерный статистический пакет Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий показателей до и после проведения КЦГ был применен критерий Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

После статистической обработки представленных данных (табл. 1) с применением критерия Вилкоксона было определено достоверное снижение систолического АД ( $p = 0,02$ ), среднего АД ( $p = 0,04$ ) и ЧСС после гипотермии ( $p = 0,018$ ).

Результаты исследования выявили тенденцию к снижению скоростных параметров мозгового кровотока после гипотермии, преимущественно за счет снижения диастолической скорости мозгового кровотока без роста индексов периферического сопротивления. Указанные изменения представлены графически на рис. 2.

Изучение параметров мозгового кровотока было проведено 20 пациентам с ишемическим инсультом [11].

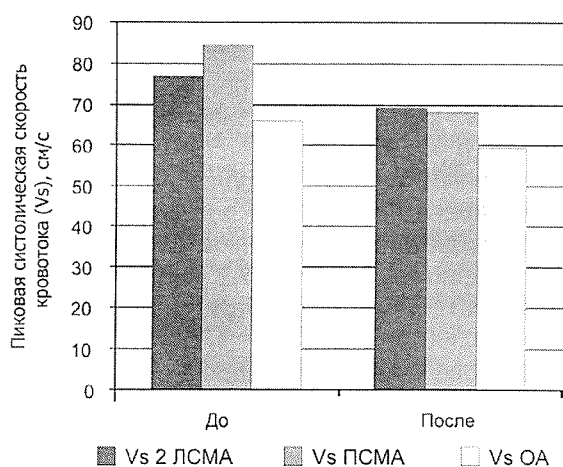


Рис. 2. Пиковые систолические скорости мозгового кровотока до и после гипотермии у здоровых добровольцев

Критерии включения в исследование:

1. Ишемический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга).

2. Срок развития очаговой неврологической симптоматики менее 72 ч.

Критерии исключения из исследования:

1. Брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин).

2. Артериальная гипотензия (систолическое АД 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.)

Транскраниальная доплерография была выполнена при поступлении пациента в РИТ палату перед применением гипотермии в пострадавшем сосудистом бассейне. Средний возраст пациентов составил  $69,3 \pm 10,9$  года (12 мужчин, 8 женщин). Пациентам была индуцирована КЦГ и проводилось стандартное лечение. Всем пациентам проводилось динамическое исследование неврологического статуса, а для его объективизации нами была применена широко используемая шкала National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), мониторинг параметров гемодинамики (АД, ЧСС), а также температурный мониторинг (измерялась аксиллярная температура, температура в наружном слуховом проходе, контролировалась температура на шлеме-криоаппликаторе).

Выбор времени гипотермии зависел от исходной тяжести состояния пациента и соответствовал методическим рекомендациям, разработанным ранее (табл. 2).

После завершения процедуры КЦГ повторно оценивались параметры мозгового кровотока с помощью ТКДГ.

При изучении реакции мозгового кровотока на охлаждение при патологии (у больных с ишемическим инсультом) получены следующие результаты:

1. Среднее значение среднего АД до гипотермии составило  $112,0 \pm 17,6$  мм рт. ст., после гипотермии –  $112,3 \pm 16,4$  мм рт. ст. Статистически значимой разницы не выявлено ( $p = 0,23$ ), использовался критерий Вилкоксона.

2. Отмечается значимое ( $p = 0,000089$ ) снижение общей температуры до проведения

Рекомендации по индукции краниоцеребральной гипотермии и ее продолжительность

Таблица 2

Неврологический дефицит	NIHSS, баллы	Уровень сознания	Температура, °С		Гипотермия	
			На шлеме	Ухо	Время, ч	Кратность
Легкий	До 8	В сознании	5,0	34,0–36,0	8	1–2
Средний	9–12	Оглушение	5,0	34,0–36,0	8–12	2–3
Тяжелый	13–15	Глубокое оглушение или сопор	3,0–5,0	33,0–35,0	12–24	3
Очень тяжелый	Более 16	Кома	3,0	32,0–34,0	24	3

Таблица 3

Показатели мозгового кровотока в исследуемом сосудистом бассейне и среднее артериальное давление до и после гипотермии у пациентов с ишемическим инсультом

Время измерения	Пиковая систолическая скорость кровотока (Vs), см/с	Среднее артериальное давление, мм рт. ст.
До проведения КЦГ	33,4 ± 17,3	112,0 ± 17,6
После проведения КЦГ	59,5 ± 15,9	112,3 ± 16,4

гипотермии после проведения гипотермии. В среднем температура в подмышечной впадине составила  $37,0 \pm 0,67$  °С, после проведения КЦГ температура в подмышечной впадине составила  $36,4 \pm 0,29$  °С.

3. Отмечается значимое ( $p = 0,000089$ ) снижение температуры в наружном слуховом проходе до проведения гипотермии, и после проведения гипотермии температура в наружном слуховом проходе составила до КЦГ в среднем  $37,2 \pm 0,7$  °С, после проведения КЦГ температура в наружном слуховом проходе составила  $34,6 \pm 0,8$  °С.

4. По результатам анализа показателей мозгового кровотока отмечается нарастание пиковой систолической скорости кровотока (Vs) в пострадавшем сосудистом бассейне после гипотермии. До гипотермии средняя пиковая систолическая скорость кровотока в пострадавшем сосудистом бассейне составила  $33,4 \pm 17,3$  см/с, после проведения гипотермии –  $59,5 \pm 15,9$  см/с; различие было достоверным ( $p = 0,000089$ ) использовался критерий Вилкоксона (табл. 3).

Оценка периферического сопротивления сосудов проводилась путем расчета индекса пульсативности (PI) и резистивности (RI).

$$PI = (Vs - Vd)/Vm,$$

где PI – индекс пульсативности; Vs – пиковая систолическая скорость кровотока, см/с; Vd – диастолическая скорость кровотока, см/с; Vm – средняя скорость кровотока, см/с.

Индекс пульсативности (PI) составил до гипотермии  $0,87 \pm 0,32$ , а после гипотермии –  $1,08 \pm 0,26$ ,

отмечается статистически значимое повышение индекса пульсативности ( $p = 0,005$ ). Индекс резистивности у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта до гипотермии составил  $0,53 \pm 0,16$ , а после проведения гипотермии –  $0,62 \pm 0,09$ , отмечается статистически значимое повышение индекса резистивности ( $p = 0,007$ ).

Кровоток в головном мозге определяется уровнем церебрального перфузионного давления (ЦПД). Оно было рассчитано по формуле предложенной, Belford et al. (1999):

$$ЦПД = Vm \cdot ((Cp.AD - ДАД)/(Vm - Vd)).$$

Среднее ЦПД до гипотермии составило  $73,9 \pm 28,4$  мм рт. ст., ЦПД после гипотермии –  $77,5 \pm 23,0$  мм рт. ст. Сравнение между показателями до и после гипотермии проведено при помощи критерия Вилкоксона, статистически значимой разницы не выявлено ( $p = 0,82$ ).

По данным оценки неврологического статуса была выявлена выраженная положительная динамика, отражающаяся снижением уровня неврологического дефицита от  $15,4 \pm 7,2$  до  $10,6 \pm 7,9$  балла по шкале NIHSS, что было статистически достоверным ( $p = 0,0001$ ).

При проведении корреляционного анализа наличия взаимосвязи между изменением мозгового кровотока у пациентов с острейшим ишемическим инсультом и значимым уменьшением уровня неврологического дефицита взаимосвязь не выявлена.

### Выводы

1. Выявлен выраженный нейропротективный эффект краниocereбральной гипотермии у пациентов с острым ишемическим инсультом. При сравнении реакции мозгового кровотока на охлаждение у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых добровольцев обращает на себя внимание разнонаправленное действие гипотермии на мозговой кровоток. У пациентов с ишемическим инсультом отмечалось увеличение скоростных параметров мозгового кровотока с увеличением индексов периферического сопротивления, в то время как у здоровых добровольцев отмечалась тенденция к снижению скорости кровотока, без выраженных изменений индексов периферического сопротивления.

2. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном клиническом эффекте краниocereбральной гипотермии у больных в острой стадии ишемического инсульта. Нейропротективное действие гипотермии может быть использовано врачами скорой медицинской помощи, что указывает на актуальность разработки портативного устройства. Использование такого прибора в условиях космического полета является актуальной проблемой космической и клинической медицины.

### Список литературы

1. Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В. и др. Методические рекомендации по применению краниocereбральной гипотермии. М., 2017.

Butrov A.V., Shevelev O.A., Cheboksarov D.V. et al. Guidelines for the use of craniocerebral hypothermia. Moscow, 2017.

2. Стулин И.Д., Сурикова И.Л., Мацкеплишвили М.Т. О теоретическом и практическом изучении терморегуляции мозга // Альманах клин. медицины. 2001. № 4. С. 17–21.

Stulin I.D., Surikova I.L., Matskeplishvili M.T. Thermoregulation of the brain, theoretical and practical study // Almanakh klinicheskoy meditsiny. 2001. V. 4. P. 17–21.

3. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Материалы Школы по сосудистым заболеваниям мозга // Академия инсульта. Альманах. 2015. № 3. С. 63–64.

Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. Materials of School on vascular diseases of the brain // Akademiya insulta. Almanakh. 2015. V. 3. P. 63–64.

4. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М., 1960.

Negovskiy V.A. Resuscitation and artificial hypothermia. Moscow, 1960.

5. Zygun D.A. Progress in clinical neurosciences: therapeutic hypothermia in severe traumatic brain injury // The Canad. J. of Neurological Sciences. 2003. № 4. P. 307.

6. Murkin J.M. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the

influence of PaCO<sub>2</sub> // Anesthesia and Analgesia. 1987. № 9. P. 32.

7. Murkin J.M. Cerebral autoregulation: the role of CO<sub>2</sub> in metabolic homeostasis // Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. 2007. № 4. P. 73.

8. Ren Y. Hypothermic protection in rat focal ischemia models: strain differences and relevance to reperfusion injury // J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2004. № 1. P. 42–53.

9. Lundbye J. Clinical studies targeting stroke and ischemic insults // Ther. Hypothermia and Temperature Management. 2017. № 1 (7). P. 12–15.

10. Polderman K.H. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid // Critical care medicine. 2005. № 12. P. 274.

11. Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods // Ibid. 2009. № 3 (37). P. 110.

12. Qiu W. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury // J. of Clinical Neurosci.: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2006. № 10 (13). P. 95–100.

13. Wang H. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet // J. of Neurosurg. 2004. № 2 (100). P. 272.

14. Wandaller C. Head and neck cooling after cardiac arrest results in lower jugular bulb than esophageal temperature // The Amer. J. of Emergency Med. 2009. № 4. P. 460.

15. Tooley R.J., Satas S., Porter H. et al. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective // Annals of Neurol. 2003. V. 53. P. 65–73.

Поступила 21.08.2018

### CHARACTERISTICS OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN THE NORM AND PATHOLOGIES IN THE COURSE OF CRANIOCEREBRAL HYPOTHERMIA

Boyarintsev V.V., Zhuravlev S.V.,  
Ardashev V.N., Shevelev O.A., Stulin I.D.,  
Sharinova I.A., Kalenova I.E.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 4. P. 59–64

*Neuroprotective effects, cerebral blood flow and hemodynamic reactions to cranio-cerebral hypothermia (CCHT) were comparatively studied in healthy volunteers and patients with acute cerebral infarct whose neurologic status was assessed also. Cerebral blood flow was measured using transcranial Doppler; hypothermia was induced by a therapeutic cranio-cerebral hypothermia treatment device.*

*A strong CCHT neuroprotective effect was demonstrated in the cerebral infarct patients. Comparison of the cerebral blood flow reaction to cooling in patients and volunteers drew our attention to difference of CCHT effects on the cerebral blood flow. Thus, in volunteers hypothermia reduced the mean blood pressure (BP), heart rate (HR) and cerebral blood*

*flow velocity and, to the contrary, in patients hypothermia increased blood flow with a moderate growth of the peripheral resistance indices in affected vascular area but did not change mean BP and HR.*

Key words: cranio-cerebral hypothermia, cerebral blood flow, therapeutic hypothermia, transcranial Doppler.