

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТОЛОГИИ

ФНКЦ РР

Методические рекомендации по применению аппаратной краниocereбральной гипотермии



Москва, 2017



**Методические рекомендации
по применению аппаратной
краниоцеребральной
гипотермии**

Москва, 2017

Авторы:

Бутров Андрей Валериевич, д.м.н., профессор (анестезиология и реаниматология)

Шевелев Олег Алексеевич, д.м.н., профессор (патологическая физиология)

Чебоксаров Дмитрий Васильевич, к.м.н. (анестезиология и реаниматология)

Ходорович Надежда Анатольевна, д.м.н., профессор (патологическая физиология)

Каленова Ирина Евгеньевна, д.м.н. (неврология)

Шаринова И.А. (неврология, анестезиология и реаниматология)

Аржадеев С.А. (наркологию, анестезиология и реаниматология)

Смоленский Андрей Вадимович, д.м.н., профессор (кардиология, спортивная медицина)

Методические рекомендации предназначены для практикующих врачей, применяющих краниocereбральную гипотермию в неотложной медицине, неврологии, наркологии, профилактической и спортивной медицине.

Рецензент – д.м.н., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии Медицинского института Российского Университета Дружбы народов профессор ПЕТРОВА М.В



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

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Обозначения и сокращения..... | 2 |
| 1. Область применения | 5 |
| 2. Общие положения | 5 |
| 2.1. История метода ТТ | 6 |
| 2.2. Современная ТТ | 7 |
| 2.3. Механизмы эффектов ТТ при поражении центральной нервной системы..... | 10 |
| 2.4. Гипотермия формирует цитопротекторный фенотип нейронов..... | 13 |
| 3. Современные методики аппаратной ТТ | 18 |
| 3.1. Общее охлаждение тела..... | 18 |
| 3.2. Селективная церебральная гипотермия (назофарингеальное охлаждение)..... | 20 |
| 3.3. Селективная краниocereбральная гипотермия (КЦГ)..... | 21 |
| 4. Тепловой баланс головного мозга и патогенетическая роль церебральной гипертермии | 24 |
| 5. Неинвазивная СВЧ-радиотермометрия головного мозга | 28 |
| 5.1. Синдром церебральной гипертермии | 29 |
| 6. Протоколы аппаратной КЦГ | 30 |
| 6.1. КЦГ в спортивной медицине | 31 |
| 6.2. КЦГ в остром периоде у больных инсультом | 34 |
| 6.3. КЦГ при алкогольной болезни | 38 |
| 7. Материально-техническое обеспечение | 40 |
| Литература | 42 |

1. Область применения

1.1. Настоящие методические рекомендации разработаны в целях расширения областей применения терапевтической гипотермии, а также внедрения высокотехнологичных методов диагностики, лечения, профилактики и ранней реабилитации у больных с поражениями головного мозга при ОНМК, ЧМТ, синдроме церебральной гипертермии и лихорадке, спортивной травме и при алкогольной болезни.

1.2. В Методических рекомендациях учтены основные тенденции в применении терапевтической гипотермии, сложившиеся в XXI веке в отечественной и зарубежной медицине (Guidelines: American Heart Association- 2010, 2015; European Resuscitation Council-2010, 2015; EuroNur; American Society of Neurothermic Medicine-2012; V Съезд нейрохирургов России-2009; Пленум Правления Ассоциации нейрохирургов РФ-2014; Пленум Правления Ассоциации нейрохирургов-2015).

1.3. Методические рекомендации предназначены для врачей отделений реанимации и интенсивной терапии, неврологов, травматологов, нейрохирургов, наркологов, врачей спортивной медицины, врачей-реабилитологов.

2. Общие положения

Общая терапевтическая гипотермия в варианте нейровегетативных блокад и как метод гибернотерапии¹ вошла в практику доказательной медицины в середине XX века благодаря работам научной школы Laborit H., Huguenard P, Goldblat A. и их последователей [1]. В нашей стране внедрение ТГ связано с именем Неговского В.А - основоположника отечественной реаниматологии, который рассматривал гипотермию как наиболее эффективный метод в защите центральной нервной системы от последствий глобальной ишемии [2].

¹ - от гибернация – англ. Hibernation – бездействие, зимняя спячка, состояние физиологического торможения обмена веществ и регуляторных процессов.

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

ФНБК – феномен не восстановленного кровотока

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ГАМК – гамма-амино-масляная кислота

ВАК – возбуждающие аминокислоты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

2.1. История метода ТГ

Нейровегетативные блокады и ТГ позволили существенно улучшить эффективность терапии шоковых состояний, значительно увеличить период обратимых изменений центральной нервной системы при тотальной ишемии и уменьшить неврологические последствия нейротравмы, что обусловило широкое их применение в реаниматологии, кардио- и нейрохирургии, при черепно-мозговой травме [3].

Методика индукции ОТП заключалась в отведении тепла от поверхности тела путем погружения пациента в ванну с ледяной водой, обкладывания пузырями со льдом, обдувом поверхности тела охлажденным воздухом. Неуправляемое понижение температуры тела часто сопровождалось тяжелыми осложнениями, несущими угрозу жизни (кардиоваскулярная депрессия, грубые нарушения гомеостаза, инфекционные осложнения). При ОТП пациент находился в лечебном наркозе, в условиях ИВЛ, применялись комплексы препаратов, направленных на подавление эндогенных реакций терморегуляции и мышечную дрожь.

Позднее стали использовать холодные инфузии и методики экстракорпорального охлаждения крови [4]. Помимо общего охлаждения тела в практику активно внедрялся метод локальной КЦГ, суть которого состояла в охлаждении волосистой поверхности головы струйками холодной воды или потоком воздуха. Были разработаны методики и оборудование локальной КЦГ не только для взрослых, но и для новорожденных, переживших асфиксию и родовую травму [5].

В качестве основных механизмов церебропротективных эффектов ТГ при тотальной ишемии и гипоксии в этот период рассматривали, развивавшиеся по мере снижения температуры, угнетение метаболизма, уменьшение потребления нейронами кислорода и повышение их устойчивости к гипоксии, снижение отека мозга [6].

Период широкого применения ТГ в западной медицине завершился в 70-х годах прошлого столетия в связи с большим числом тяжелых осложнений и побочных эффектов общего охлаждения. Понижение температуры тела ниже $+32^{\circ}\text{C}$ приводило к нарастающей кардиоваскулярной депрессии, проявляющейся в уменьшении сердечного

выброса, падения артериального давления, угнетении автоматизма, замедлении проведения возбуждения и развитии блокад, появлении потенциала повреждения Осборна, фибрилляции и асистолии. Также прогредиентно нарастали электролитные нарушения и расстройства кислотно-основного состояния, расстройств, обусловленные подавлением функции почек и печени, повышалась кровоточивость и увеличивалось число гнойно-септических осложнений [2].

В СССР ТГ широко и вполне успешно применяли преимущественно в кардиохирургии и при черепно-мозговой травме вплоть до конца 80-х годов XX века [7].

2.2. Современная ТГ

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

Доказанная клиническая эффективность ТГ при церебральных катастрофах сбалансирована осложнениями общего охлаждения организма, в связи с чем развитие технологии связано с повышением безопасности метода и определением основных параметров воздействия: определение областей охлаждения, времени начала проведения процедуры и её длительности (терапевтическое окно), степени понижения температуры тела и параметров последующего согревания [9].

В 2010 г. были опубликованы Методические рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского Совета по реанимации (Euroguidelines-2010), где в разделе 1 «Общие положения» выделено: «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».

В Рекомендациях Американской Ассоциации Кардиологов (American Heart Association, АНА-2010) подчеркивается, что применение ТГ после остановки сердца требует проверки функций нервной системы пациентов в течение 72 часов, что связано с высокой вероятностью позитивного неврологического прогноза после охлаждения пациентов.

Спустя 5 лет в Американских и Европейских рекомендациях ТГ стала рассматриваться как метод целевого управления температурой тела, отдавая предпочтение поддержанию нормотермии или очень мягкой общей гипотермии (34–36°C), поскольку борьба с лихорадкой является приоритетной задачей у пациентов, находящихся в крайне тяжелых состояниях.

На V Съезде нейрохирургов РФ (2009) были приняты Клинические рекомендательные протоколы Ассоциации Нейрохирургов России, где также указано, что метод общей мягкой гипотермии с понижением температуры тела в пределах +35–32°C при инсультах и нейротравме является необходимым методом лечения наравне с контролем ВЧД и респираторной поддержкой (Клинические протоколы, Приложение №9). В Клинических рекомендациях «Лечение пострадавших с тяжелой ЧМТ» (приняты на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов РФ, 2014) отмечено, что гипотермия является не «стандартом» или «рекомендацией», а «опцией», то есть мероприятием, которое может быть полезным в отдельных клинических случаях, при этом следует иметь в виду, что общее охлаждение до 33–34°C может сопровождаться серьезными осложнениями.

Роль ТГ в борьбе с лихорадкой отражена в «Клинических рекомендациях по использованию многокомпонентного мониторинга при интенсивной терапии пациентов с заболеваниями и травмами головного мозга» (приняты на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов РФ, 2015). В частности, в рекомендациях указано, что 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».

По существу, эволюция изменения отношения к ТГ, произошедшая с 2010 г. по 2015 г., отражает основные тенденции всей истории применения метода. Риск развития осложнений велик, а, следовательно, ТГ следует применять крайне осторожно, в основном для борьбы с лихорадкой, заведомо теряя при этом нейропротективный потенциал.

К сожалению, приведенные рекомендации не учитывают современные возможности методик ТГ и средств диагностики церебральной гипотермии. В профессиональной среде доминирует мнение, что понизить температуру головного мозга можно только охлаждением кровью, для чего надо охладить весь организм. В тоже время разработаны методики селективной церебральной гипотермии – КЦГ и назофарингеальное охлаждение, опыт применения которых не учтен в рекомендациях. Существенно, что в последние годы появились исследования, результаты которых позволяют по-новому представить механизмы защитных эффектов гипотермии на основе развития реакций ишемически/гипоксического прекодиционирования и формирования цитопротекторного фенотипа нейронов, что повлияло на методические подходы в применении ТГ. Кроме того, признавая патогенетическое значение лихорадки и церебральной гипотермии при поражениях мозга, рекомендации не учитывают возможности применения неинвазивной СВЧ-радиотермометрии глубоких тканей, в том числе головного мозга, благодаря которой удается выявить круг заболеланий, сопровождающихся развитием синдрома церебральной гипотермии. Последнее обстоятельство чрезвычайно важно, так как повышение температуры мозга, часто протекающее скрыто и без подъема базальной температуры, является одним из основных показателей к применению ТГ.

Именно эти обстоятельства побудили опубликование предлагаемых Методических рекомендаций.

2.3. Механизмы эффектов ТГ при поражении центральной нервной системы

Современными исследованиями в основном установлены динамика и последовательность развития молекулярных и биохимических механизмов патогенеза, запускаемых нейротравмой, глобальной и острой фокальной ишемией мозга, а также процессами реперфузии [10]. Типовой характер формирования вторичных повреждений церебральных катастроф, определяющих исход заболевания, сформировал стратегию терапии, в основе которой лежит принцип "the early the better", то есть, чем раньше начато лечение – тем лучше результат [11]. При этом, необходимо использование мультифакторных подходов, учитывающих базисную терапию поддержания жизненно важных функций организма, и патогенетическую – нейропротективную, направленную на восстановление реперфузии, ограничение глутаматного каскада, уменьшение оксидантного стресса и перегрузки нейронов кальцием, уменьшение локального воспаления и апоптоза [12].

Гипоксия и нейротравма чрезвычайно быстро формируют первичный очаг повреждения. В окружающих тканях понижается церебральная перфузия (область пенумбры), формируется энергетический дефицит нейронов [13], сопровождающийся их возбуждением и массивным выбросом возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат) [14]. Гипоксия и недостаток субстрата быстро приводят к расстройству трансмембранного потенциала, синаптической передачи, аксонального транспорта и потенциала действия [15]. Возбуждение усугубляет энергетический дефицит, усиливающий развитие эффектов "эксайтотоксичности", сопровождающихся резким выбросом ВАК, [16] нарушениями кальциевого гомеостаза нейронов [17], развитием лататацидоза [18], накоплением свободно-радикальных соединений и активацией ПОЛ [19].

Оксидантный стресс и локальное воспаление [20] начинают проявляться в первые 2-3 часа повреждения нейронов, достигая максимума через 12-36 часов, обеспечивая основу вторичных повреждений, в объеме которых значительную роль играет апоптотическая гибель нейронов [21,22].

При острой фокальной ишемии восстановление адекватной реперфузии и эффективная нейропротекция, направленные на сохранение нейронов «полутени», являются главной задачей терапии начиная с первых часов заболевания, то есть в течение «терапевтического окна». Реваскуляризация (тромбэкстракция, тромболитис) является наиболее эффективным способом уменьшения объема вторичных повреждений [23]. Однако узость терапевтического окна, не превышающая 4-6 часов от дебюта ОНМК, и опасность развития геморрагических осложнений не позволяют использовать тромболитис более чем в 10% случаев [24].

Существенно, что реперфузия провоцирует развитие каскада патологических реакций [25]. Вначале развивается постишемическая гиперперфузия, резко усиливающая оксидантный стресс на фоне истощения эндогенных антиоксидантных систем, а эффекты нейротоксичности нарастают. Далее может развиваться постишемическая гипоперфузия с нарушениями микроциркуляции и формированием феномена не восстановленного кровотока [26].

Основной комплекс повреждающих каскадов при реперфузии запускает свободнорадикальное окисление, причем повреждение мембран нейронов начинается через несколько минут после восстановления кровотока и может продолжаться несколько дней [27]. Формируется воспалительная реакция, накапливаются провоспалительные цитокины, лейкоциты инфильтрируют ткани мозга, развивается нейрогенная лихорадка, существенно ухудшающая исход заболевания [28].

Фармакологическая нейропротекция направлена на конкретные механизмы патогенеза и требует использования широкого спектра препаратов: антагонисты NMDA-рецепторов, тормозные аминокислоты (глицин, ГАМК), антиоксиданты, противовоспалительные средства, нейротрофины, нейроиммуномодуляторы и ганглиозиды. Дегидратационная терапия отека мозга и коррекция лихорадки являются важной частью комплексной нейропротективной терапии при ОНМК и нейротравме [29].

В тоже время понижение температуры мозга позволяет одним методом воздействовать одновременно на все патогенетические ме-

ханизмы вторичных повреждений нейронов [30], являясь одним из наиболее активных методов нейропротекции [16].

Снижение температуры приводит к депрессии метаболизма и понижению потребности клеток в кислороде и субстрате [31], уменьшается выброс ВАК, активность клеточного дыхания и продукция свободных радикалов, трансмембранная проницаемость [32], ограничивается воспалительный ответ [33, 34], снижается отек и уменьшается ВЧД [35], снижается объем реперфузионных повреждений. В условиях гипотермии уменьшается объем повреждения нервной ткани и гипотермия уменьшает объем повреждения нервного типа, так и путем апоптоза [36]. Здесь следует отметить, что ТТ снижает риск развития ФНБК после СЛР и ОНМК.

Эффекты ТТ подтверждены большим объемом экспериментальных и клинических исследований.

Обобщая результаты клинических исследований Американское общество гипотермической медицины (American Society of Neurothermic Medicine (2012) на официальном сайте разместило материал, в котором указано, что «Терапевтическая гипотермия должна быть использована в комплексной терапии пациентов после СЛР (снижение летальности на 35% и увеличение хорошего неврологического исхода на 39%). Кроме того, гипотермия может быть полезна при ишемических инсультах, тяжелых черепно-мозговых травмах и нейрогенной лихорадке».

Опыт применения ТТ при ишемическом инсульте показал перспективность применения методики общего охлаждения в сочетании с тромболитической терапией [37].

Значение точности методического исполнения ТТ подчеркивается во многих работах. В частности, показано, что быстрое согревание после гипотермии может привести к развитию реактивного отека мозга. Кроме того, оказывается очень важным обеспечить адекватную состоянию пациента длительность и глубину общего 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. Накоплены клинические данные

об успешном сочетании ТТ с принятыми протоколами фармакологической терапии при ишемическом инсульте, включая реперфузионную терапию, блокаторы NMDA-рецепторов и антиоксиданты.

Эффекты ТТ начинают себя проявлять только при достаточном уровне снижения температуры мозга, продолжают в период эффективной гипотермии и по её завершению, проявляя выраженное воздействие на течение патологического процесса.

2.4. Гипотермия формирует цитопротекторный фенотип нейронов

Результаты поиска эффективных нейропротекторных средств 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. Ишемическое preconditionирование – феномен, развивающийся после коротких периодов сублетальной ишемии и проявляющийся в значимом увеличении толерантности клеток к последующей ишемии. Существенно, что preconditionирование и гипотермия объединены едиными механизмами реализации эффектов, основу которых составляет экспрессия генов раннего реагирования.

Впервые описанный применительно к миокарду, феномен ишемического preconditionирования был обнаружен R. Lange и С.Е. Murgu с соавторами [38].

Однако клиническое применение тренирующих эпизодов ишемии, например, с целью предупреждения развития инфаркта миокарда у пациентов с планируемой окклюзией коронарных артерий (АКШ, стентирование, тромбэкстракция) несет в себе риск возникновения жизнеопасных аритмий.

Перспективы разработки безопасных методов preconditionирования побудили проведение широкого круга исследований, в которых было установлено, что реакции данного феномена осуществляются при участии аденозиновых рецепторов A₁, а также брадикинина и

эндогенных опиоидов. Наиболее вероятными претендентами на роль конечного эффектора преколонизирования являются КАТФ-каналы [39] 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. Преколонизирование 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 Bax (Bcl-2-associated X-protein), который способствует открытию МРТ-поры. [40, 41]

Последнее особенно важно, так как ишемическая толерантность, вырабатываемая после предьявленных периодов действия субгерминальных 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, развивающаяся 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 гибернающих 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 установлено, что экспрессия гена основного стресс-белка HSP72² 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 (синтаза iNOS, циклооксигеназа-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 цитопroteкции, которые, в условиях продолжения действия экстремального фактора, сменяются цитодеструктивными реакциями. По-видимому, такая последовательность событий и позволяет преколонизирующим 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 цитопroteкции, приведем некоторые данные о их роли в защите клетки при ишемии/гипоксии/реперфузии.

² - белок теплового шока, БТШ; hot shock protein, HSP

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 [42]. 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 холодного шока (BXH, cold shock protein, CNP).

HSP и CNP 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), ренатурация (восстановление структуры поврежденных молекул белка), 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 после гипотермического преколонизирующего воздействия, приводящие к уменьшению зоны инфаркта миокарда на 35-65%, объема повреждения мозга на 25-52% при острых нарушениях, соответственно, коронарного и церебрального кровообращения. [43]

Факты того, что белки-шапероны обеспечивают формирование толерантности нейронов к ишемии накоплено достаточно много. Наиболее полно они обобщены в экспериментальной работе Rzeschorzek N.M. [44]. 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 RBM3³ увеличивается многократно и особенно значимо при снижении температуры до 28°C спустя 3 и 24 часа после охлаждения. Здесь отчетливо видна аналогия с формированием раннего и позднего «окон» цитопротекции, формирующих при ишемическом преколонизировании.

Не менее интересно и то, что похожие реакции развиваются при активации гена раннего реагирования JUN, обеспечивающего значительное нарастание синтеза шаперона CNP CIRBP⁴, причем также наиболее значимо через 24 часа после окончания индукции гипотермии.

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

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

В этой закономерности также прослеживаются последовательности, свойственные ишемически/метаболическому преколонизируванию (позднее окно). Указанные особенности позволили Rzeschorzek N.M. заключить, что «запустив программы цитопротекторной защиты можно пожинать плоды охлаждения без охлаждения пациента! Эта мысль чрезвычайно благодатна для обсуждения эффектов КЦГ и перспектив её применения.

Так, участие CNP CIRBP в изменении соотношения синтеза форм MAP-tau⁵ способствует восстановлению поврежденной микротубулярной системы нейрона, улучшению аксонального транспорта, сохранению и восстановлению цитоскелета клетки. Кроме того, CNP

³ - RNA-binding protein RBM3

⁴ - Cold Inducible RNA Binding Protein

⁵ - Микротубулярный ассоциированный пептид tau

CIRBP участвует в рефолдинге патологических белков, в частности бета-амилоида, из чего можно предположить позитивную роль гипотермии нейронов в предупреждении развития нейродегенеративных процессов.

3. Современные методики аппаратной ТТ

Клинические результаты, полученные при использовании ТТ у больных, находящихся в неотложных состояниях, побудили развитие производства различных аппаратов для понижения общей и локальной температуры. В настоящее время выпускаются различные типы 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;
- устройства для охлаждения носоглотки;
- аппараты охлаждения краниальной части головы.

3.1. Общее охлаждение тела

Первая группа аппаратов обеспечивает понижение температуры тела за счет охлаждения крови с помощью специальных теплообменных катетеров, по которым в замкнутом контуре циркулирует охлажденная вода. Теплообменный катетер вводят в крупные вены, например, подключичную или бедренную, где он фиксируется. Помимо теплообменного порта, подключаемого к аппарату-гипотерму, катетер снабжен инфузионными портами, повышающими его функциональность. 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 ОТГ, а снижение температуры головного мозга происходит за счет притока холодной крови.

Вторая группа методик основана на поверхностном отведении тепла с помощью матрацев, одеял, манжет, воротников, головных повязок, аппликаторов больших размеров, обеспечивающих охлаждение конечностей и проекций магистральных сосудов. Аппликаторы представляют собой замкнутые полости, по которым принудительно циркулирует охлажденная вода.

Аппликаторы большой площади контактируют с поверхностью кожи, в том числе в области проекции крупных сосудов, и позволяют энергично отводить тепло, понижая температуру теплового центра организма, а далее – мозга.

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

К числу достоинств данной методики следует отнести простоту её воспроизведения.

Обе группы методик ОТГ требуют обязательной седации, применения ИВЛ и препаратов, блокирующих мышечную дрожь. При этом температура тела оказывается ниже температуры мозга.

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, необходимость инструментального и фармакологического сопровождения ОТГ делает её неприемлемой в тех случаях, когда пациент находится в сознании. В тоже время – это большая группа больных, требующая проведения нейропротективной терапии при ЧМТ и ОНМК, и, что особенно важно, наиболее перспективная в части позитивного неврологического прогноза течения заболевания.

Во-вторых, допустимый уровень понижения температуры тела ограничен диапазоном 32-35°C, что в первую очередь связано с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как допустимый уровень понижения температуры мозга существенно ниже – до 29-30°C. Эффекты нейропротекции прогredientно нарастают по мере снижения температуры мозга, в частности понижение температуры на 1°C обеспечивает уменьшение потребления кислорода на 7-8%. Иначе говоря, нейропротективный потенциал ОТП оказывается не высоким.

В-третьих, в области «полутени» при ОНМК и ЧМТ нарушается микроциркуляция, развивается отек, приводящий к компрессии 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 ОНМК и ЧМТ в области ядра и «полутени» развивается воспаление, формируются области с предельно высоким теплообразованием – очаговая гипертермия, в результате чего температура отдельных участков мозга достигает критических значений – до +41°C и выше и, практически всегда превышает базальную температуру [45, 46]. В этих условиях недостаточный локальный кровоток не может обеспечить эффективную конвекцию и отведение тепла от разогретых участков мозга. Понижение температуры осуществляется за счет теплопроведения, 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 ОТП не велика.

3.2. Селективная церебральная гипотермия (назофарингеальное охлаждение)

Весьма интересно выглядит методика назофарингеального охлаждения, суть которого состоит в распылении в полости носоглотки легко испаряющегося спрея *reflugochemical*. Перфлуорогексан

(C6F14), 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°C) и заморзания (-90°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.

При распылении спрея перфлуорогексана температура слизистых оболочек быстро понижается и далее поддерживается на заданном 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 теплопроведения 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 ОТП.

В течение всей процедуры по существу проводится ингаляция перфлуорогексана и его концентрация в крови достигает 23,5-нг/мл. Назофарингеальная гипотермия оказалась весьма эффективна в связи с высокой скоростью индукции гипотермии. Однако, для длительных процедур оказывается не вполне удобной в связи вынужденной обработки носовых ходов.

Весьма важно, что применение методики позволяет в первую очередь понизить температуру мозга, а при достаточной продолжительности процедуры сформировать мягкую общую гипотермию⁶.

3.3. Селективная краниocereбральная гипотермия (КЦГ)

Методика и оборудование для воспроизведения КЦГ были распространены в СССР в 1965-1985 г.г. КЦГ успешно применяли при тяжелой закрытой ЧМТ и в составе СЛР как часть сочетанной ОТП [47].

⁶. www.BeneChill

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. 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.

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. Это заблуждение до настоящего времени сдерживает 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, в частности для предупреждения осложнений спортивной ЧМТ в американском футболе. Кроме того, разработан специальный шлем для мотоциклистов, в котором предусмотрена система включения эндотермической химической реакции при ударе головой.

В клинических исследованиях у нейрохирургических пациентов при прямом измерении температуры мозга в условиях КЦГ были получены доказательства развития локальной церебральной гипотермии [48] 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 паренхиме мозга, была ниже базальной на 2,4°C.

В наше время в ряде исследований для КЦГ 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 удается обеспечить эффективную интраоперационную защиту головного мозга в период временной окклюзии внутренней сонной артерии при каротидной энтерэктомии [49].

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

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 области плотного контакта шлема с поверхностью головы обеспечивается энергичное теплоотведение, позволяющее добиться понижения температуры коры больших полушарий головного мозга. При экспозиции КЦГ до 4-х часов температура мозга понижается на 3-5°C без изменений базальной температуры, что позволяет использовать методику у пациентов в сознании.

Аппаратное обеспечение методики включает управляющую обр-ратную 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 и 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 боль-

ных, находящихся в коже, лечебном наркозе, в условиях интубации и ИВЛ, то есть в условиях подавления реакции терморегуляции и термогенеза, КЦГ приводит к развитию мягкой гипотермии (36-34°C) в течение 4-8 часов охлаждения скальпа. По этим параметрам индуцируемая ТГ в полной мере соответствует Рекомендациям Европейского Совета по Реанимации о роли поддержания нормотермии у больных в неотложном состоянии.

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

4. Тепловой баланс церебрального мозга и патогенетическая роль церебральной гипотермии

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 [50].

Высочайшая церебральная метаболическая активность (20% всей теплоты организма в покое) требует для обеспечения не менее чем 20% всего утилизированного 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.

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 (теплопродукция) и состоятельностью путей удаления избытка теплоты (теплоотдача).

Основной путь теплоотведения обеспечивается мощным притоком артериальной крови [51]. 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 тепловой 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 [52]. 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 термогомеостаза 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 [53].

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.

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 [54].

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 гипокапнии [55]. В совокупности эти явления приводят к значительному снижению церебральной перфузии и, следовательно, к ухудшению условий кон-

векционного отведения теплоты. Именно разогрев головного мозга на фоне сниженной перфузии, по мнению авторов, лежит в основе центральных механизмов утомления.

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 [56]. Повышение температуры отходящей 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. Предупредить развитие церебральной гипертермии после физических нагрузок возможно, используя методики локального охлаждения кожи головы и слизистых оболочек носоглотки.

Повышение 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) и частоте повторений, способствующих кумуляции негативных воздействий. Так, 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 [57].

Развитие церебральной гипертермии вне зависимости от причин, её вызвавших формирует каскад реакций, свойственных повреждению нейронов при ишемии/гипоксии/реперфузии и нейротравме – увеличивается высвобождение глутамата, накапливаются провоспалительные цитокины (Il1, Il6), нарастают свободнорадикальные процессы [58]. Церебральная гипертермия самостоятельно запускает эффекты глутаматной эксайтотоксичности, активации свободнорадикального окисления и воспаления. Фокальное высвобождение про-

воспалительных цитокинов не только обеспечивает местное развитие воспалительной реакции, но и создает условия формирования нейроргенной 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.

5. Неинвазивная СВЧ-радиотермометрия головного мозга

В отличие от популярной инфракрасной (ИК) термографии, вызывающей 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 [59]. 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.

С появлением помехозащищенных антенн и нового оборудования методика стала 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, что подтверждено экспериментально и клинически.

У больных с ОНМК и ЧМТ в первые сутки развития патологии температура мозга выше, чем у здоровых лиц и выше чем базальная температура. У больных инсультом выявляются области тепловых ано-

малий, локализация которых в 85% случаев совпадает с проекциями области поражения мозга по данным объективной нейровизуализации. Нарастание температурной гетерогенности мозга, проявляющейся в увеличении Δt между «разогретыми» и «холодными» областями более 2,5°C, является плохим предиктором исхода заболевания у данного пациента.

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

5.1. Синдром церебральной гипертермии

Синдром церебральной гипертермии - комплекс симптомов, характерных для поражения головного мозга разной степени тяжести и разной этиологии, которые объединены общим проявлением - повышением температуры головного мозга, составляющим важное звено патогенеза поражений нейронов, определяющим выраженность клинических проявлений, тяжесть течения и характер исходов заболевания. В частности, помимо уже достаточно убедительно доказанного феномена церебральной гипертермии, развивающегося в остром периоде после нейротравмы и ОНМК, локальная гипертермия свойственна судорожным состояниям (эпилепсия) и мигренозным расстройствам. В генезе боли при мигрени участвуют провоспалительные цитокины, высвобождение которых увеличивается при повышении температуры нейронов. Любая активация возбуждительных процессов сопровождается усилением метаболического обеспечения и повышением температуры мозга - при дистрессе, аффективных состояниях в психиатрии. Прием наркотических средств и алкоголя, формируя фазу возбуждения, также приводит к повышению температуры мозга [60, 61]. Таким образом к состояниям, для которых характерно повышение температуры головного мозга следует отнести:

1. Значительная интеллектуальная нагрузка, эмоциональное напряжение (увеличение метаболизма нейронов);

2. Физиологическая рабочая гипертермия (нарушение удаления теплоты от мозга);
3. Системная и нейрогенная лихорадка (нарушение удаления теплоты от мозга);
4. Гиперсинхронная активность нейронов при аффекте, судорожных состояниях (увеличение метаболизма нейронов);
5. Возбуждение, вызванное приемом алкоголя или наркотиков (увеличение метаболизма нейронов, нарушения удаления теплоты);
6. Сосудистая церебральная дисфункция при мигрени, синдроме «обкрадывания», транзиторной ишемической атаке (увеличение метаболизма нейронов, оксидантный стресс, воспалительные ответ);
7. Церебральная гипоксия, ишемия и реперфузия (оксидантный стресс, воспаление);
8. ЧМТ, нейрохирургические вмешательства (оксидантный стресс, воспаление).

Учитывая патогенетическую роль церебральной гипертермии, представляется целесообразным применение КЦГ при данных состояниях в целях повышения умственной и физической работоспособности, предупреждения перегревания мозга, ограничения эмоционального возбуждения, судорожной готовности, купирование головной боли, предупреждения последствий ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга. Однако, для постановки диагноза «синдром церебральной гипертермии, необходимо проведение измерения температуры головного мозга.

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 корригирующей процедуры КЦГ в целях предупреждения осложнений спортивной ЧМТ и церебральной гипертермии при физических нагрузках первоначально необходимо зарегистрировать исходную температуру коры больших полушарий спортсменом. В этих целях используют аппарат РТМ-01-РЭС (РФ). Антенну-аппликатор аппарата РТМ-01-РЭС в соответствии с руководством пользователя к аппарату устанавливают на волосистой поверхности кожи головы в 9-ти областях измерения по каждому полушарию – левому и правому симметрично (рис. 1).

Контакт антенны с кожей должен быть плотным. На рис. 2 представлена техника проведения измерений.

Далее для проведения КЦГ используют аппарат АТГ-01. На голову спортсмена одевают гипотермический шлем, поверх которого одевают термоизолирующий шлем, позволяющий плотно фиксировать охлаждающий шлем в соответствии с Руководством пользователя к аппарату. Проверяют качество контакта шлема с поверхностью головы, не допуская появления полостей под шлемом. Шлем одевают охлаждаемым в режиме включения циркуляции хладоносителя.

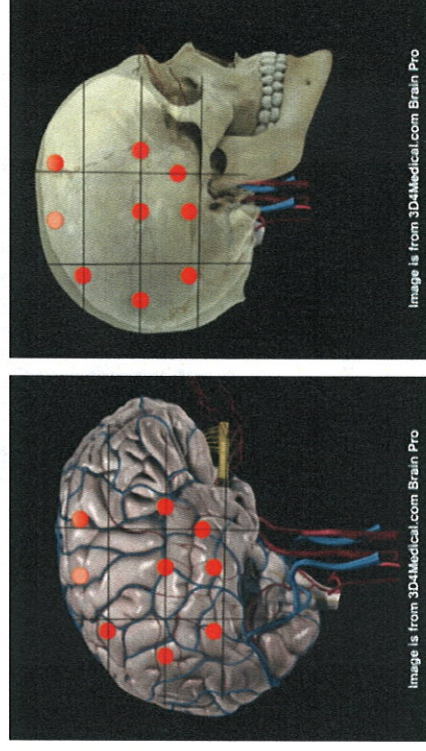


Рис. 1. Области проекций измерения температуры коры больших полушарий.



Рис. 2. Процедура измерения температуры больших полушарий мозга.



Рис. 3. Процедура КЦГ.

Процедуру КЦГ проводят перед физическими нагрузками в целях предупреждения церебральной гипертермии и сразу после окончания спортивных ЧМТ (тренировочные, соревновательные бои в единоборствах). Длительность процедуры составляет 1 час 30 минут, поскольку для индукции гипотермии мозга необходимо уровня (сни-

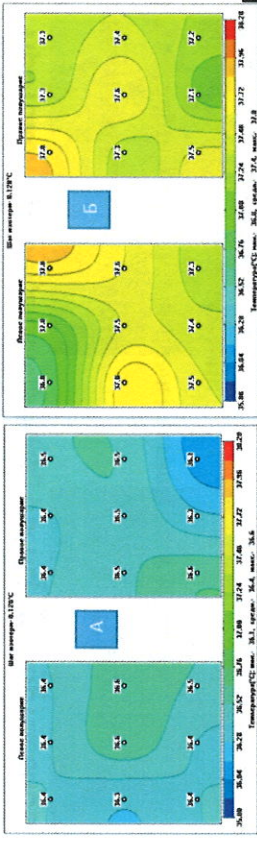


Рис. 4. Пример температурной карты мозга спортсмена в покое (А) и после 20-ти минутной разогревающей тренировки (Б).

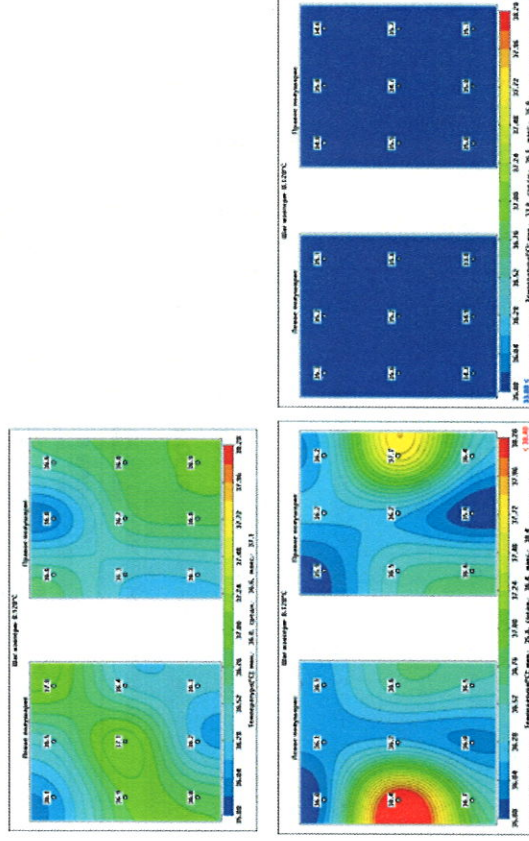


Рис. 5. Пример температурной карты спортсмена-боксера до спарринга (А), после спарринга (Б, пропущено 5 прямых ударов в голову, обнаружена область температурной аномалии) и после КЦГ (В).

жение 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

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

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, повышение уровня цитопротекторной защиты нейронов.

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

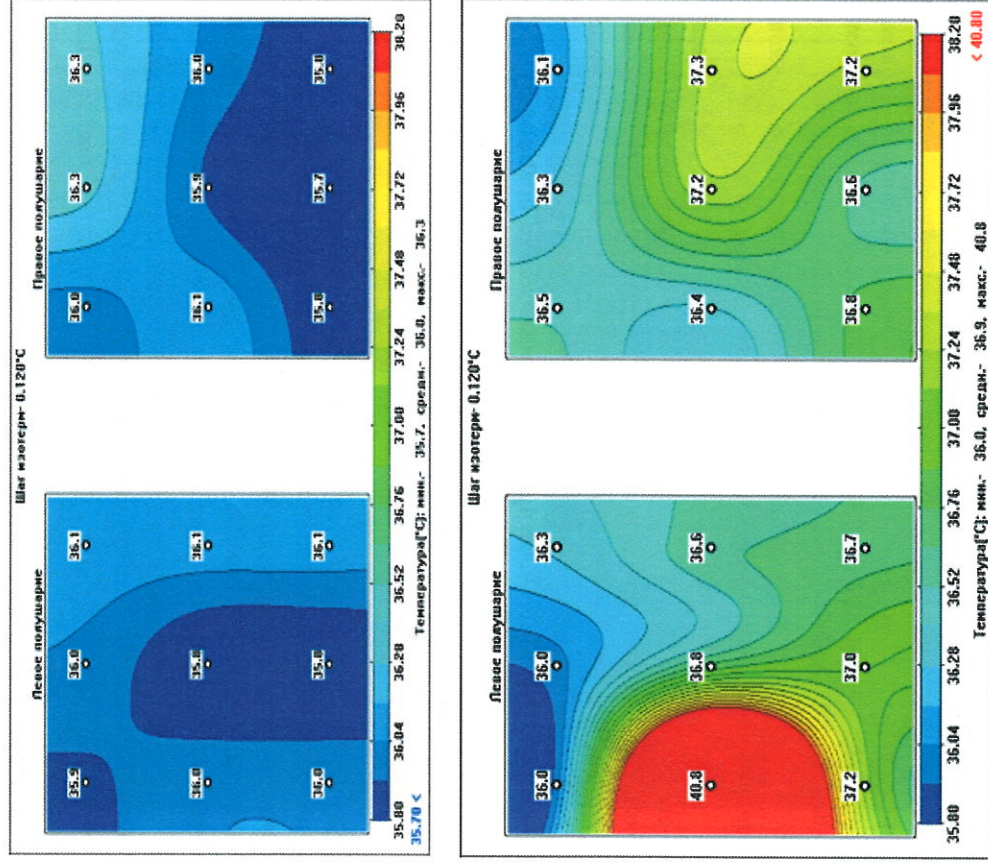


Рис. 6. Пример температурных карт головного мозга здорового индивида и больного ишемическим инсультом в первые 24 часа развития заболевания.

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.

Показания: ишемический инфаркт головного мозга после нейровизуализации в первые 24 часа после дебюта патологии у пациентов, предпочтительно с подъемом температуры тела, тимпанической температуры $>37^{\circ}\text{C}$, развитием синдрома церебральной гипертермии, уровень сознания по шкале комы Глазго <13 , NIHSS 8 – 24, возраст >35 лет.

Противопоказания: жизнеопасные аритмии, терминальные заболевания, кровотечения, температура тела $<34^{\circ}\text{C}$, отек легких, ЧСС <50 /мин, системное АД <60 мм рт. ст.

Процедура охлаждения: применить аппаратную КЦГ, длительность охлаждения 8-24 часа, поддерживать температуру тела $>36^{\circ}\text{C}$, температуру мозга $28-30^{\circ}\text{C}$, температуру кожи головы $5-10^{\circ}\text{C}$, процедуру можно повторять по мере необходимости (подъем температуры тела, нарастание неврологического дефицита). КЦГ позитивно сочетается с тромболитической терапией.

Процедура согревания: согреть не менее 60 минут, не снимая шлема с головы пациента при температуре шлема 15° (рис. 7).

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

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%.

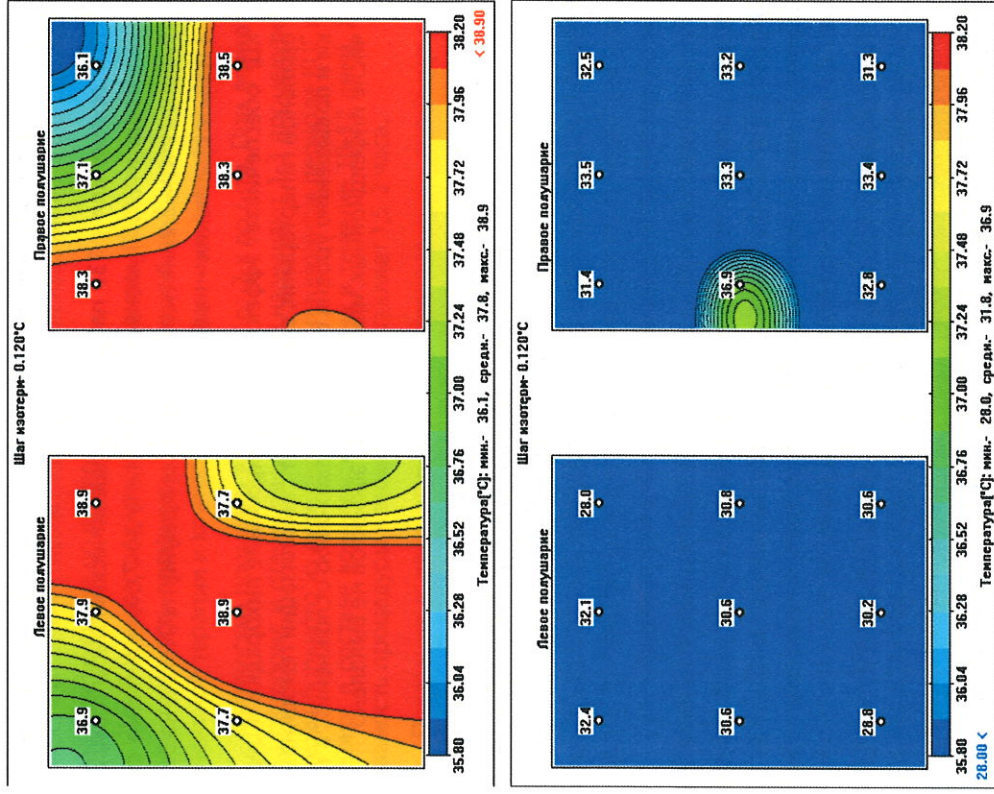


Рис. 7. Температурная карта головного мозга у больного ишемическим инсультом в первые сутки заболевания (А) до КЦГ и после КЦГ (Б).

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.

6.3. КЦГ при алкогольной болезни

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.

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 по шкале CIWA-Ag.

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 процедур 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.

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

КЦГ применяют в составе стандартной терапии согласно рекомендациям по лечению абстинентных состояний, делирия и делирия с отеком головного мозга. На этапе индукции гипотермии, большим 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±0,50С 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.

7. Материально-техническое обеспечение

Для воспроизведения КЦГ и мягкой ОТГ рекомендуется использовать Аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01 (рис. 8), а для контроля температуры головного мозга СВЧ-радиотермометр РТМ-01-РЭС (рис. 9).

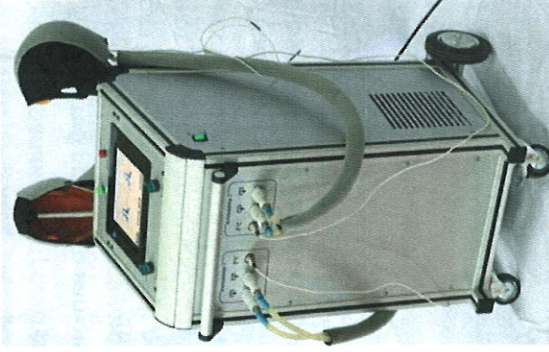


Рис. 8. Аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01, шлемы-криоапликаторы и термозащитный шлем.

Регистрационное удостоверение - ФСР 2011/11788 от 29.08.2011.

Основные технические характеристики АТГ-01

- Номинальное напряжение питания 20...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°С до -10°С
- Рекомендуемая температуры кожи головы во время КЦГ +5±2°С

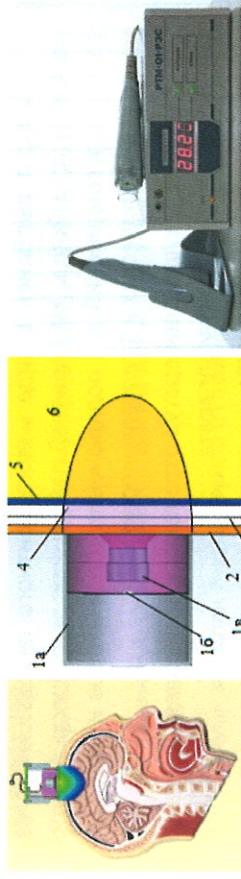


Рис. 9. Глубина локации ЭМИ мозга с поверхности кожи головы (слева); положение антенны (посредине, 1а – антенна-апликатор, 1б – система возбуждения ЭМИ, 1в –ИК-датчик, 2 – кожа, 3 – жировой слой, 4 – кости черепа, 5 – ликвор, 6 – мозг); внешний вид РТМ-01-РЭС (справа).

- Время непрерывной работы – до 96 часов
 - В составе аппарата - шлемы-криоапликаторы различных размеров для отведения тепла от волосистой поверхности кожи головы и термозащитные шлемы
- Принцип действия аппарата основан на управляемом охлаждении шлемов-криоапликаторов, 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 криоапликатора, 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-криоапликатора для двух пациентов (два независимых канала индукции гипотермии). Подача хладоносителя в шлемы-криоапликаторы регулируется автоматически за счет срабатывания клапанов с электромагнитным приводом. Подача хладоносителя и прекращение циркуляции (срабатывание клапанов) осуществляется при достижении заданных значений контролируемых температур.

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

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

Для не инвазивной СВЧ-регистрации температуры головного мозга рекомендуется использование регистратора РТМ-01-РЭС. На рис 8. 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 $T^{\circ}C$ 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. Лабори А., Гогенар П. Гипертермолитерапия в медицинской практике, М., 1956, с.281
2. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М., Медгиз, 1960. С. 302.
3. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга. Под ред. Угрюмова В.М., М. Мед., 1974. С. 318
4. Laine P. e. al. Hypothermie centrale rapide obtenue chez le chien au moyen d'un échangeur thermique agissant au niveau d'une circulation artificielle extra-corporelle//Compt. Rend. Soc. De biol., 1956, 150, 1, P. 116-118
5. Копшев С.Н. Кранио-церебральная гипотермия в акушерстве. М., Мед., 1985, С.112
6. Bigelow W.G. Lindsay W.K. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery// Ann. Surg., 1950 132, 5 P. 849-866
7. Литасов Е.Е., Ломиворотов В.М. Постнов В.Г. Бесперфузионная углубленная гипотермическая защита. под ред. Мешалкина Е.Н., Новосибирск, 1988, 206 с
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М; Мед., 2001, С. 327
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Szydlowska K., Tymianski M., Calcium, ischemia and excitotoxicity/ Cell Calcium, 2010, 47, 122-9

14. Simon RP., Acidotoxicity tramps excitotoxicity in ischemic brain//Arch Neurol., 2006, 63, 1368-71
15. Wahlgren NG., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischemia: facts and fancies – the need for new approaches//Cerebrovasc Dis., 2004, 17, Suppl 1, 153-66
16. Wong CH., Crak PJ. Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury//Curr Med Chem., 2008, 15, 1-14
17. Brennan AM., Suh SW., Won S.J., e.a. NADPH oxidase is the primary source of superoxide by NMDA receptor activation//Nat Neurosci., 2009, 12, 857-63
18. Eldadah BA., Faden Al., Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury//J Neurotrauma, 2000, 17, 811-29
19. Eldadah BA., Faden Al., Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury//J Neurotrauma, 2000, 17, 811-29
20. 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
21. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-1587
22. Thrombolytic therapy for stroke. Edited by P.D.Lyden. Totowa: Human Press, 2001-410
23. Dietrich WD., Morphological manifestations of reperfusion injury in brain// Ann NY Acad Sci., 1994, 723, 15-24
24. 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
25. Ernster I. Biochemistry of reoxygenation injury//Crit Care Med, 1988, 16, 947-53
26. Lampe JW., Becker LB., State of the art in therapeutic hypothermia//Annu Rev Med., 2011, 11, 104-10
27. Azmoon S., Demarest C., Pucillo AL., e.a. Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia//Cardiol Rev., 2011, 19, 108-114
28. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest//N Engl J Med., 2002, 346, 549-56
29. Mirto N. Prandini; Antonio Neves Filholi; Antonio J. Lapalli; João N. StavalelV Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation Arq. Neuro-Psiquiatr. v.63 n.3b São Paulo sep. 2005
30. Mirto N. Prandini; Antonio Neves Filholi; Antonio J. Lapalli; João N. StavalelV Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation Arq. Neuro-Psiquiatr. v.63 n.3b São Paulo sep. 2005
31. Bernard SA., Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review// Crit Care Med., 2003, 31, 2041-51
32. Polderman KH., Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia//Crit Care Med., 2009, 37, 186-202
33. Hossmann K.A. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats//Crit Care Med. 1988,16(10): 923-41
34. Leonov Y., Sterz F., Safar P., Radvosky A. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome//Stroke, 1990, 21(11), 1600-6
35. Busto R., Dietrich WD., Globus M.Y., Valdes I., Scheinberg P., Ginsberg M.D. Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury//J. Cereb Blood Flow Metab., 1987, 7(6):729-38
36. 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
37. 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
38. Midori Yenari, Kazuo Kitagawa, Patrick Lyden, Miguel Perez-Pinzon, Metabolic Downregulation A Key to Successful Neuroprotection?// Stroke. 2008;39: 2910-2917
39. 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.

40. Gidday J.M. e a. Neuroprotection from ischemic brain injury // *Neurosci. Lett.* 1998; 268: p 118 – 124.
41. 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. Technology Med. Sci.* 2006; 26: 1: 17–20.
42. Xue-Han Ning e.a. // *Am J Physiol*, 1998;
43. Kaneko T., Kibayashi K. // *Brain Res.*, 2012.
44. Rzechorzek, Nina Marie Hypothermic preconditioning in human cortical neurons: coupling neuroprotection to ontogenic reversal of tau // *Edinburgh Research Archive*, 2015.
45. William N. Whiteley, Ralph Thomas, Gordon Lowe Do acute phase markers explain body temperature and brain temperature after ischemic stroke? // *Neurology*® 2012; 79: 152–158
46. Bartosz Karaszewski, Joanna M. Wardlaw, Ian Marshall Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke // *Brain* 2009; 132; 955–964.
47. Azmoon S., Demarest C., Pucillo AL., e.a. Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia // *Cardiol Rev.*, 2011, 19, 108–114
48. 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.
49. Дерягин М.Н. Краниоцеребральная гипотермия в хирургии сонных артерий, Дисс.канд. мед. наук, Новосибирск, 2004.
50. Mrozek S, F.Vardon, T. Geeraerts Brain Temperature: Physiology and Pathophysiology after Brain Injury // *Anesthesiology Research and Practice*.
51. C. Jessen, "Selective brain cooling in mammals and birds," *Japanese Journal of Physiology*, vol. 51, no. 3, pp. 291–301, 2001.
52. 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.

53. 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.
54. Sharma, H.S. Hyperthermia induced brain oedema: Current status & future Perspectives *Indian J Med Res* 123, May 2006, pp 629–652.
55. Bain, A.R., Morrison, S.A., Ainslie, P.N. Cerebral oxygenation and hyperthermia. *Front Physiol.* 2014; 5: 92. 2014 Mar 4.
56. Nybo, L Brain temperature and exercise performance *Experimental physiology* 97(3):333-9 • November 2011.
57. А.В. Конов, О.А. Шевелёв, А.В. Смоленский, О.И. Беличенко, А.В. Тарасов, З.М., Хусяйнов, А.И. Гарамян Использование локальной терапевтической краниоцере-бральной гипотермии для профилактики осложнений легкой черепно-мозговой травмы в спорте // Журнал «ТЕРАПЕВТ» № 11–12/2015, С. 21–28.
58. Campos, Francisco, Maria Perez-Mato, Jesus Agulla, Miguel Blanco, David Barral, Angeles Almeida, David Brea, Christian Waeber, Jose Castillo, and Pedro Ramos-Cabrer. 2012. Glutamate excitotoxicity is the key molecular mechanism which is influenced by body temperature during the acute phase of brain stroke.
59. Колесов С.Н., Воловик М.Г., Кравец П.Я. Тепловодение 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.
60. Horvath C Alterations in brain temperatures as a possible cause of migraine headache *Med Hypotheses.* 2014. May; 82(5):529–34. j.mehy.2014.02.004. Epub. 2014. Feb 12.
61. Kiyatkin E. A. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts // *Frontiers in Bioscience*, 2010, v. 15, P. 73–92.

Брошюра «Методические рекомендации по применению
аппаратной краниоцеребральной гипотермии».
Подписано в печать 28.08.2017. Формат А5. Тираж 100 экз.

Печать цифровая. Заказ № 023.

Оформление и печать ООО «Медиамед»
129642, Москва, проезд Дежнева 11-1-110,
тел.: +7 (495) 472-7819