

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования

«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

Менгисту Эльяс Месфин

**НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТЕПЛООВОГО БАЛАНСА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ТЯЖЕЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕТОДОМ СЕЛЕКТИВНОЙ
КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ**

3.3.3. Патологическая физиология

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Шевелев О. А.

доктор медицинских наук, профессор Петрова М. В.

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1.1 Особенности теплового баланса головного мозга в норме и при церебральной патологии..... | 12 |
| 1.1.1 Физиологическое значение регуляции теплового баланса головного мозга | 12 |
| 1.1.2 Технологии регистрации температуры головного мозга..... | 19 |
| 1.1.3 Температурная гетерогенность головного мозга..... | 22 |
| 1.2 Терапевтическая гипотермия. Механизмы нейропротекторных эффектов... | 25 |
| 1.2.1 Метаболические нейропротекторные эффекты гипотермии | 29 |
| 1.2.2 Механизмы долговременной гипотермической толерантности | 34 |
| 1.3 Селективная гипотермия коры больших полушарий при церебральной патологии | 39 |
| 1.3.1 Технологии селективной гипотермии головного мозга..... | 39 |
| 1.3.2 Селективная гипотермия коры больших полушарий в терапии острейшего периода повреждения головного мозга | 49 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 56 |
| 2.1 Характеристика доклинической и клинических групп исследований | 56 |
| 2.2 Методики исследования | 60 |
| 2.2.1 Методика неинвазивной радиотермометрии (РТМ) головного мозга | 60 |
| 2.2.2 Методика селективной краниocereбральной гипотермии (СКЦГ)..... | 64 |
| 2.2.3 Методика измерения основного обмена методом непрямой калориметрии | 65 |
| 2.2.4 Методика оценки влияния СКЦГ на основной обмен..... | 66 |
| 2.3 Клинические методы исследования | 67 |
| 2.4 Статистические методы..... | 71 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 72 |
| 3.1 Доклинический этап | 72 |

| | |
|--|-----|
| 3.1.1 Исследование теплового баланса в норме у здоровых лиц, включенных в исследование на основании добровольного согласия..... | 72 |
| 3.1.2 Температурная гетерогенность головного мозга в норме | 73 |
| 3.1.3 Оценка циркадных ритмов температуры коры больших полушарий и температуры тела | 75 |
| 3.1.4. Оценка влияния краниocereбральной гипотермии на температуру тела, температуру головного мозга, уровень основного обмена на фоне проводимого двухчасового сеанса СКЦГ | 79 |
| 3.1.5 Определение биологических маркеров повреждения и регенерации центральной нервной системы | 87 |
| 3.2 Клинический этап 1 | 88 |
| 3.2.1 Концепция о функциональных системах при повреждениях головного мозга | 88 |
| 3.2.2 Исследование теплового баланса коры больших полушарий у пациентов с хроническим нарушением сознания (оформлено согласие поручителей)..... | 89 |
| 3.2.3 Температурная гетерогенность поврежденного мозга..... | 91 |
| 3.2.4 Оценка циркадных ритмов у пациентов в хроническом критическом состоянии с низким уровнем сознания | 92 |
| 3.2.5 Оценка влияния краниocereбральной гипотермии на уровень основного обмена на фоне проводимого двухчасового сеанса СКЦГ у пациентов с ХНС | 95 |
| 3.2.6 Оценка биологических маркеров повреждения и регенерации центральной нервной системы у пациентов с ХНС | 97 |
| 3.3 Клинический этап 2 | 99 |
| 3.3.1 Влияние селективной гипотермии коры больших полушарий на температурную гетерогенность головного мозга и клинический статус в комплексной реабилитации пациентов в хроническом критическом состоянии с низким уровнем сознания..... | 99 |
| 3.3.2 Оценка биологических маркеров повреждения и регенерации ЦНС до и после курса СКЦГ у пациентов с ХНС..... | 107 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.3 Оценка уровня летальности у пациентов с ХНС | 109 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 111 |
| ИТОГИ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ | 114 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 116 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 117 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 118 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 120 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Современные методики интенсивной терапии позволяют спасать жизни пациентов после тяжелых повреждений головного мозга (ГМ), связанных с нарушениями церебрального кровообращения, травмой или асфиксией. Пережив угрозу летального исхода, часть пациентов переходит в хроническое критическое состояние (ХКС) с развитием хронического нарушения сознания (ХНС) и формированием клинической картины вегетативного состояния (ВС) или состояния минимального сознания (СМС) [1,2]. Число пациентов данной категории увеличивается, что создает значительную социальную и медико-экономическую проблему [3,4,5,6]. До настоящего времени не разработаны общепринятые рекомендации и стандарты диагностики, терапии и реабилитации пациентов с ХНС, что подчеркивает актуальность исследования.

Терапия данной категории пациентов заключается в поддержании витальных функций, а реабилитационные мероприятия ориентированы на восстановление деятельности ЦНС, причем приоритеты выбора реабилитационных технологий определяются не столько доказанной их эффективностью, сколько доступностью в конкретной клинике, переносимостью пациентом и ответом на проводимые процедуры. Применение различных фармакологических средств, направленных на повышение уровня сознания, не дает устойчивого положительного результата [7,8]. В этой связи получили распространение различные методы воздействия физическими факторами, в основе которых лежит прямая или опосредованная стимуляция ЦНС: транскраниальная магнитная и электростимуляция, различные методики электронейро- и миостимуляции и др. Повышение эффективности терапии и реабилитации пациентов в ХКС связано с разработкой новых подходов, основанных на инициации эндогенных нейропротекторных процессов при тяжелых повреждениях ГМ.

Острая церебральная патология часто сопровождается нарушениями температурного баланса ГМ, что существенно ухудшает течение и прогноз исхода заболевания [9,10,11,12]. Нарушения церебральной терморегуляции может проте-

коть скрыто, без изменений базальной температуры, что подчеркивает диагностическое значение исследований температуры ГМ [13]. При острых повреждениях ГМ применение церебральной гипотермии с контролем температуры мозга продемонстрировало хороший клинический результат, в основе которого лежат механизмы метаболической и эпигенетической нейропротекции [14], однако у пациентов в ХКС описываемая стратегия до сегодняшнего дня не применялась, и данной проблеме практически не уделено внимание.

Степень разработанности темы. Высокая терапевтическая эффективность применения низких температур всегда была ведущим мотивом не только практического их применения, но и поиска основных закономерностей формирования системных, органных и клеточных реакций организма при охлаждении. С развитием новых фундаментальных представлений о стресс-протекторных системах клетки, сформированных на уровне генома, представления о механизмах влияния терапевтической гипотермии на патологические процессы стали достаточно полными, что позволило по-новому рассматривать методики холодового воздействия в комплексе терапии различных заболеваний. Следует заметить, что до настоящего времени не рассматривалась возможность использования гипотермии головного мозга в комплексе реабилитационных мероприятий у пациентов в хронических критических состояниях со сниженным уровнем сознания. Открытие эндогенных, генетически детерминированных и исключительно стабильных цитопротекторных программ позволило подойти к идее направленного воздействия на них с терапевтическими целями и предположить, что гипотермию мозга можно рассматривать как фактор инициации развития состояния прекондиционирования (ПК). В настоящее время формируется особое научное направление, в основе которого лежат генетические подходы воздействия на эндогенные клеточные программы с целью формирования устойчивого цитопротекторного фенотипа в остром периоде нарушения мозгового кровообращения. В то же время большой позитивный опыт применения селективного охлаждения головного мозга кажется более привлекательным, поскольку позволяет сформировать в первую очередь церебральную гипотермию с выраженными эффектами нейропротекции, уменьшая риск развития

осложнений общей гипотермии. Однако краниocereбральная гипотермия продолжает оставаться незаслуженно забытой.

Цель исследования: исследовать особенности церебрального теплового баланса в норме и у пациентов в ХКС после тяжелых повреждений ГМ различного генеза с ХНС, а также разработать метод коррекции нарушений церебрального термостатизма для повышения уровня сознания.

Задачи исследования:

1. Исследовать особенности церебрального температурного баланса в норме и при тяжелых повреждениях ГМ у пациентов в ХКС с низким уровнем сознания.

2. Выяснить характер влияния нарушений теплового баланса ГМ на уровень сознания у пациентов в ХКС после тяжелых церебральных повреждений.

3. Разработать практическую технологию гипотермического воздействия на ГМ у пациентов в ХКС после тяжелых повреждений ГМ, находящихся на этапе реабилитации.

4. Исследовать механизмы терапевтических эффектов селективной гипотермии коры больших полушарий (КБП).

5. Исследовать влияние селективной гипотермии на температурный баланс ГМ и процессы восстановления сознания пациентов в ХКС.

Научная новизна:

1. Вариации температуры тела и КБП в норме имеют циркадианную ритмичность с максимальным понижением в ночное время при умеренной температурной гетерогенности коры мозга.

2. У пациентов в ХКС с низким уровнем сознания ритмические суточные колебания температуры ГМ и базальной температуры отсутствуют, а для КБП характерна низкая температурная гетерогенность.

3. В норме для суточных вариаций температуры ГМ и тела характерно наличие связей средней силы, а у пациентов в ХКС связи отсутствуют, что свидетельствует об относительной независимости регуляции церебрального и общего температурного баланса в норме и при церебральных поражениях.

4. Применение методики селективной краниocereбральной гипотермии (СКЦГ) при индукции гипотермии кожи головы до 3-7 °С позволяет понизить температуру КБП на 2,4-3,1 °С при экспозиции холодого воздействия 120 минут.

5. Сеансы СКЦГ способствуют увеличению температурной гетерогенности КБП, увеличению продукции молекулярных факторов репарации и уменьшению молекулярных маркеров повреждения, что сопровождается повышением уровня сознания у пациентов в ХКС.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе проведенного исследования получены данные о роли молекулярных механизмов белков теплового и холодого шока, опосредующих отдельные виды регулируемой клеточной гибели, в патогенезе хронического нарушения уровня сознания, обусловленного последствиями тяжелых повреждений головного мозга. Результаты проведенного исследования расширяют теоретическую базу, необходимую для поиска новых подходов к комплексному лечению и реабилитации хронических критических больных, связанных с управлением процессами нарушения терморегуляции головного мозга с целью восстановления термогомеостаза поврежденного мозга. Полученные результаты открывают новые перспективы для понимания молекулярных механизмов патогенеза тяжелых церебральных патологий. На основе представленных в работе данных могут быть проведены дальнейшие исследования, в частности, по разработке методов температурных воздействий, направленной на коррекцию церебрального температурного дисбаланса и формирование нейропротекторного фенотипа путем воздействия на подавление синтеза молекулярных маркеров повреждения и активации регенераторных белков ЦНС. Разработан алгоритм проведения СКЦГ в комплексе со стандартной терапией и реабилитацией у пациентов в ХКС с низким уровнем сознания. Повышено качество реабилитации пациентов, пребывающих в ХКС с низким уровнем сознания после поражения ГМ, на фоне применения методики СКЦГ. Представлены данные, свидетельствующие в пользу безопасности данной стратегии.

Методология и методы исследования. В исследовании проводилось изучение особенностей церебрального теплового баланса в норме и при тяжелых повреждениях ГМ у пациентов с низким уровнем сознания. Измерялись церебральная температура, базальная температура и их циркадные ритмы. Исследовался характер влияния нарушений температурного баланса ГМ на степень угнетения уровня сознания, проводилась оценка молекулярных маркеров повреждения и регенерации ЦНС после тяжелых церебральных повреждений. Исследовали влияние селективной краниocereбральной гипотермии на динамику основного обмена, на степень изменения церебральной температурной гетерогенности, изменений циркадных ритмов базальной и церебральной температуры, а также динамику молекулярных маркеров. Церебральная температура измерялась с использованием неинвазивной радиотермометрии «РТМ-01-РЭС», краниocereбральная гипотермия проводилась аппаратом для КЦГ «АТГ- 01», основной обмен измерялся методом непрямой каллоиметрии на аппарате Ultima series (MGC Diagnostics, США), молекулярные маркеры повреждения и регенерации ЦНС определялись в сыворотке крови. Определяли нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), белок S-100 общий ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), белки теплового шока (HSP-heat shock proteins) HSP60, HSP70, HSP90, а также белки холодового шока (CSP) RBM3 (RNA-Binding Motif 3) и CIRB (Cold Inducible RNA Binding Protein) методом ИФА на аппарате Awareness tech. (США).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены и активно применяются у пациентов с низким уровнем сознания в отделениях реанимации ФГБНУ ФНКЦ РР, ФГБУЗ ЦКБ РАН, являющихся клиническими базами кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, в РНХИ им. А.Л. Поленова ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Теоретические положения, раскрытые в ходе исследования, внедрены в рамках программы обучения на кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации МИ и ФНМО РУДН, а также ИДПО ФНКЦ РР.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для КБП в норме характерны умеренная температурная гетерогенность, а также суточные колебания температуры с максимальным понижением в ночное время при наличии корреляционных связей средней силы с изменениями базальной температуры, что свидетельствует об относительной независимости регуляции церебрального и общего температурного баланса.

2. У пациентов в ХКС с низким уровнем сознания вариации температуры между симметричными отделами КБП тесно связаны, температурная гетерогенность снижена, а ритмические суточные колебания температуры ГМ отсутствуют.

3. Применение методики СКЦГ позволяет снизить температуру КБП и повысить ее температурную гетерогенность.

4. Индуцируемая гипотермия КБП приводит к повышению молекулярных маркеров репарации и снижению маркера деструкции ЦНС.

5. Разработан алгоритм применения СКЦГ у пациентов в ХКС, способствующий повышению уровня сознания у пациентов в ХКС.

Степень достоверности. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом выборки. Исследование проведено с использованием сертифицированного оборудования и современных методик исследования, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Применимые методы статистической обработки, интерпретации полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация результатов работы. Результаты исследования были представлены докладами и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня: IV Всероссийский конгресс с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний», Санкт-Петербург, 2022 г.; Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы организации

экстренной медицинской помощи: Инновации в экстренной медицине», Узбекистан, 2022 г.; Всероссийская научно-практическая конференция. «Реабилитационные технологии в интенсивной терапии. Выбор эффективных методик», Москва, 2022 г.; XXIV Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях», Москва, 2022 г.; 6th European congress on neurology and brain disorders & 3rd European congress on addiction, psychiatry and mental health, November, 2022 Rome, Italy; V Международный конкурс молодежных проектов в области медицинской реабилитации «Реабилитация+», Москва, 2022 г.; XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, 2023 г.; V Всероссийский конгресс с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний», Санкт-Петербург, 2023 г.; Всероссийская научно-практическая конференция «Современные реабилитационные технологии у пациентов в ОРИТ» 2023 г.; XV Международный конгресс «Нейрореабилитация-2023», Москва, 2023 г., на совместном заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова и кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института РУДН, 2023 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, включая 5 статей в журналах, индексируемых в МБЦ WoS/Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, представляющей материалы и методы исследования, главы с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Диссертация проиллюстрирована 20 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 180 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности теплового баланса головного мозга в норме и при церебральной патологии

1.1.1 Физиологическое значение регуляции теплового баланса головного мозга

Одной из ключевых составляющих термогомеостаза организма является температура головного мозга [15]. Эта переменная напрямую зависит от степени перфузии и биохимической активности нейронов, церебральной перфузии и вариации температуры тела [16,17]. Интенсивность метаболических процессов также подвергается влиянию температурных колебаний, определяя функциональную активность различных отделов ЦНС [18]. Механизмы поддержания церебрального температурного гомеостаза имеют свои особенности, что позволяет рассматривать эту часть теплового центра организма как самостоятельный и относительно независимый отдел общей системы терморегуляции.

Повышение температуры способно привести к повреждениям нервных клеток. Так, нарушения теплового гомеостаза мозга сопровождаются различными заболеваниями ЦНС (ишемический инсульт, нейротравмы, судорожные состояния) и способствуют усугублению патологии в связи с каскадами эксайтотоксичности, провоспалительным ответом и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [19]. При церебральной патологии наблюдается резкое повышение или снижение температурной, а следовательно, и функциональной гетерогенности, сопряженной с различными нарушениями интегративной деятельности мозга [20]. Любой возбуждающий процесс, сопровождающий формирование ориентировочных и поведенческих реакций, эмоциональные реакции, реакции напряжения и состояния аффективного возбуждения, сопровождается фокальным повышением температуры структур мозга, вовлеченных в возбуждение, что мо-

жет не сопровождаться повышением базальной температуры, но непременно сказывается на эффективности деятельности и реализации поведенческих реакций.

ГМ является органом с высочайшей степенью метаболической активности, потребляющим до 20-25% глюкозы и поступающего в организм кислорода, что, в свою очередь, сопровождается интенсивным выделением тепла. Известно, что среднестатистический расход, обеспечивающий минимальную метаболическую активность организма в покое, составляет около 1500 ккал, причем ГМ может потреблять до 1/5 от вышеуказанного [21]. Практически все процессы, протекающие в центральной нервной системе (ЦНС), чувствительны к температурным колебаниям — потенциал покоя и потенциал действия, скорость проведения возбуждения, эффективность синаптических взаимодействий, продукция и высвобождение сигнальных молекул [22,23,24]. При этом эффективность расходования энергии оказывается зависимой от температуры, что может повлиять на качество, скорость и специфичность нейрональной деятельности, обработки сигналов, то есть повышать эффективность взаимодействия или приводить к сбою в работе элементов системы.

Температурная зависимость эффективности церебральной функциональной деятельности мозга хорошо известна. В частности, ухудшение кодирования информации и нарушения памяти начинаются при температуре тела выше 37 °С и ниже 33 °С, причем в такой степени, что 70% обычно сохраняемой информации теряется при температуре приблизительно 38-39 °С и 30-32 °С [25,26]. Указанные явления были выявлены именно при понижении или повышении температуры тела. Это важно подчеркнуть, так как у пациентов с острым периодом ОНМК краниоцеребральная гипотермия (КЦГ) обеспечивала повышение уровня сознания в условиях базальной нормотермии и при температуре коры больших полушарий, сниженной до 30-34 °С [27,28].

Температура внутренне влияет на эффективность и скорость метаболизма мозга, сопровождается изменениями уровня сродства гемоглобина к кислороду. Неокортикальная сетевая активность и клеточные свойства нейронов и глии существенно изменяются с изменением церебральной температуры [29,30]. Темпе-

ратурные флуктуации ГМ внутренне модулируют поведенческие и вегетативные реакции, влияют на когнитивные функции [31,32]. В связи с возбуждением и преобладанием активности в определенных структурах мозга, в последних температура повышается, тогда как в структурах, не вовлеченных в возбуждение, может даже несколько понижаться. Это связано не только с относительно меньшим уровнем метаболизма, но и с тем, что развивается определенное перераспределение кровотока в пользу возбужденных отделов мозга.

В условиях покоя и нормы ГМ термогетерогенен. При физиологическом возбуждении всегда формируется выраженная в разной степени церебральная функциональная гетерогенность, которая находит свое отражение в усилении температурной гетерогенности, в основе чего лежат различия в интенсивности метаболизма и уровне фокальной церебральной перфузии. В основе термогетерогенности теплового центра лежат особенности метаболической активности внутренних органов, а также их гемодинамическая обеспеченность.

Уровень общей температурной гетерогенности, как и церебральной, может нарастать при физических нагрузках, лихорадочных состояниях и различных патологических процессах. Для ГМ характерна температурная гетерогенность, имеющая свои особенности, отличающие ее от температурной гетерогенности организма в целом. Температурный градиент между базальными структурами мозга, гипоталамическими отделами и КБП достигает $1,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, а межполушарный градиент температуры может превышать $0,5\text{--}1,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ [33]. Физиологические колебания температуры мозга при различных видах деятельности порой достигают $2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, причем для нормальной деятельности оказываются крайне важными флуктуации температуры нейронов. Главная задача поддержания теплового баланса ГМ состоит не столько в удерживании постоянной температуры, сколько в строго контролируемом периодическом ее изменении. В частности, смена фаз сна сопровождается изменениями температуры мозга. В медленноволновой фазе сна температура мозга падает и вновь повышается в фазе парадоксального сна и пробуждения. Эти флуктуации у человека составляют $\sim 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, а у птиц и грызунов могут достигать $3,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ [34].

Гипотермия во время медленно-волнового сна и в ночное время меняет коллоидные состояния мембраны. Снижение температуры уплотняет липиды мембраны нейронов, переводя ее из «жидкого» состояния в «твердое», происходит процесс перекристаллизации. При отвердевании мембраны, в соответствии с фазово-переходной концепцией, происходит восстановление молекулярного состава мембран активной зоны в быстрых синапсах, в которых экзоцитоз медиатора зависит от фазового перехода из жидкого в твердое состояние [35]. С этими процессами связывают восстановительную функцию медленно-волнового сна. Интересно, что охлаждение черепа в области фронтальной коры с помощью шлема специальной конструкции приводило к заметному улучшению качества сна [36].

При аффекте и судорожных состояниях резко повышается фокальная температура мозга. При повреждении структур ЦНС сдвиги метаболизма связаны с формированием «пожара» обмена в очагах нейрогенного асептического воспаления и резкой активизацией неферментативного свободно-радикального окисления, что отражает нарастание неэффективной метаболической активности. В свою очередь, это способствует резкому повышению функциональной гетерогенности ГМ, развитию церебральной гипертермии с фокусами выраженного повышения температуры, которая может не сопровождаться сдвигами в общей системе терморегуляции организма и не отражаться в изменениях базальной температуры.

ГМ человека имеет шарообразную форму, это в свою очередь способствует эффективному сохранению тепла благодаря оптимальному соотношению площади поверхности к его массе. Гемодинамическое обеспечение конвекционного отведения избытка церебральной теплоты зависит от таких переменных, как: показатели центральной гемодинамики, состояние церебральной перфузии, значения температуры тела и частота дыхания, отклонения которых могут значительно ухудшить удаление избытка теплоты.

Поддержание оптимального состояния теплового баланса ГМ не имеет специальных активных механизмов регуляции, таких же или подобных механизмам поддержания постоянства температуры теплового центра организма, в частности, отсутствуют температурно-обусловленные сосудистые реакции в органе. Накоп-

ление теплоты в ГМ может оказаться неучтенным в системах периферической и центральной регуляции общего термостатиза организма, что, в свою очередь, будет способствовать нарастанию нарушений терморегуляции мозга, причем практически всегда в направлении развития церебральной гипертермии.

Тем не менее ГМ имеет определенные пассивные пути отведения теплоты, целенаправленное воздействие на которые может позволить купировать церебральную гипертермию и индуцировать гипотермию мозга. Основным способом отвода теплоизбытка от мозга осуществляется благодаря активному поступлению артериальной крови [37]. Однако следует отметить, что этот процесс обладает некоторыми особенностями, связанными с присутствием артериовенозных теплообменных зон. Эти зоны находятся в области системы яремных сосудов, где и происходит плотный контакт с сонными артериями. Таким образом, образуются анатомически организованные области, где происходит противоточный теплообмен между артериальными сосудами, переносящими теплую кровь, и венами, которые переносят охлажденную кровь. В месте соприкосновения этих сосудов происходит теплопередача от теплой крови к холодной. Кровь во внутренних сонных артериях, направляющаяся к ГМ, становится ниже на $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, чем в аорте, за счет охлажденной венозной крови. Разница в температуре между поступающей и оттекающей кровью из мозга составляет $0,3\text{-}0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, что достаточно для поддержания нормального теплового баланса органа в состоянии покоя [38].

В состоянии покоя средняя скорость перфузии для белого вещества ГМ и КБП составляет от 50 до 75 мл/100 г/мин соответственно, что в среднем составляет около $\frac{1}{4}$ МОК и является оптимальным для течения процессов теплообмена. Однако при гипертермии поступление теплой крови не только препятствует удалению избыточного тепла ГМ, а приводит к его накоплению. Ухудшение перфузии в определенных областях мозга вследствие отека и повышения ВЧД также затрудняет процессы теплоотведения, подчеркивая уязвимость этого механизма регуляции теплового баланса мозга. Гипокапния за счет повышенного респираторного драйва приводит к снижению циркуляции крови в мозге и ухудшению конвекционного пути теплоотведения [39]. За исключением вышеупомянутого мето-

да, конвекционный механизм регуляции температуры мозга осуществляется благодаря охлаждению венозной крови, оттекающей с поверхности (кожа головы) и через множественные соединения, впадающие в венозные коллекторы, расположенные между листками твердой мозговой оболочки (ТМО). Эта кровь, проходя через эмиссарные вены, через отверстия височной и теменной костей, достигает поверхности мозга. «Этот краткий путь, кажется, очень эффективным, однако его роль в стабилизации термогомеостаза мозга не полностью изучена. Тем не менее, очевидно, что чем холоднее кожа головы и соответственно оттекающая от нее венозная кровь, тем эффективнее будет процесс охлаждения КБП» [40,41].

Кровоснабжение ГМ происходит с поверхности за счет притока крови через внутренние сонные и базилярные артерии, которые образуют централизованное распределение крови от Виллизиева круга и далее к церебральным артериям. Этот приток крови также служит для охлаждения структур ГМ. Таким образом, в норме это создает условия поддержания температуры КБП ниже, чем центральные структуры. В частности, по сравнению с базальными структурами температура коры мозга холоднее на 0,5-1,4 °С, в среднем составляет 36,0-36,7 °С, тогда как температура в аорте в состоянии покоя близка к 37 °С. Таким образом, физиологические механизмы и анатомическая обеспеченность поддержания теплового баланса ГМ изначально направлены на охлаждение нейронов КБП [42].

Слизистые верхних дыхательных путей и вентиляционная активность легких обеспечивают активное снижение температуры крови, протекающей по внутренним сонным артериям благодаря системам противоточного теплообмена. Показано, что при проведении назофарингеальной гипотермии (НФГ) в первую очередь понижается температура лобных долей мозга. Толщина костей основания мозга не является преградой для эффективной передачи тепла между передней черепной ямкой и носоглоткой. Следовательно, охлаждение мозга происходит как за счет конвекции, так и за счет кондукции [43]. Сбои данного механизма теплоотведения, например в результате интубации трахеи, способствуют увеличению температуры ГМ, в то время как экстубация — нормализации температуры. Активная вентиляция, в том числе даже акт зевания, способствует улучшению усло-

вий теплоотведения. Эти компенсаторные механизмы могут служить в качестве ответа на церебральную гипертермию [44]. Теплообмен с поверхности ГМ через плоские кости черепа и мягкие ткани наружу не столь эффективен в удалении избытка теплоты от ГМ. Это обусловлено низкой теплопроводимостью вышеуказанных структур. Однако, несмотря на этот, на первый взгляд, несовершенный путь, его стоит учитывать при применении различных методов искусственного снижения церебральной температуры, таких как краниocereбральная гипотермия. Следует также упомянуть и об орбитальном пути теплоотведения, вклад которого в общие процессы терморегуляции головного мозга мало изучен. Описанные четыре пути отведения избытка церебральной теплоты всегда рассматриваются при обсуждении особенностей поддержания теплового баланса ГМ.

Таким образом, механизмы регуляции церебрального термостатизма в большей части определяются состоятельностью мозгового кровотока и центральной гемодинамики, температурой притекающей крови, что обеспечивает функционирование конвекционного пути теплоотведения, а также уровнем собственной метаболической теплопродукции. Углубленный анализ позволяет выявить ряд уникальных особенностей теплового баланса мозга, которые имеют особое значение в случае острых церебральных повреждений, аффективных и судорожных состояний, а также интоксикаций. Повышенная теплопродукция и пассивность механизмов собственной терморегуляции являются ключевыми факторами, которые подчеркивают уникальность теплового баланса ГМ при этих состояниях. Знание этих особенностей позволяет более точно определить подходы к лечению и предотвращению возможных осложнений.

1.1.2 Технологии регистрации температуры головного мозга

Технологии измерения церебральной температуры становятся ценным инструментом диагностики тяжести течения и прогноза исходов заболеваний, обусловленных поражениями ГМ [45]. При возникновении нейрогенной лихорадки часто происходит скрытое повышение температуры ГМ, которое может не отражаться измерением базальной температуры. Это может привести к недооценке вклада данного фактора в определение тяжести и исхода заболевания [46,47]. Сбои в тепловом балансе мозга тесно коррелируют с тяжестью повреждения, а церебральная температура может выступать в качестве важного показателя таких повреждений [48,49]. Тем не менее применение методов измерения температуры мозга в клинической практике ограничено из-за ряда методических проблем. Использование инвазивных методов допустимо в большей степени у нейрохирургических пациентов. Это самый точный метод измерения температуры, однако имплантированные датчики позволяют лишь получить информацию только в конкретной области и не дают представления нарушения термостатического гомеостаза в целом [50]. При инвазивной регистрации температуры используют не только терморезисторы, но и технологии применения датчиков регистрации радиоизлучения, оптоволоконной техники, которые пока находятся в стадии разработки [51,52].

Наиболее современным и информативным методом, позволяющим неинвазивным путем зарегистрировать объемную картину температуры мозга, является спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Однако ее дороговизна и трудозатратность не позволяют применять ее для рутинного использования и мониторинга [53,54].

В качестве бесконтактного метода регистрации температуры больших поверхностей тела в современной медицине получило широкое распространение тепловидение, в частности инфракрасная (ИК) термография (ИК-термография). Она основана на улавливании электромагнитного излучения тканей (ЭМИ) в диапазоне, занимающем спектральную область между границей диапазона красного видимого света ($\lambda=0,74$ мкм и $\nu=430$ Гц) и микроволновым радиоизлучением ($\lambda \sim$

до 2 мм и $\nu=300$ ГГц). С помощью ИК-термографии удается получить картину распределения температуры поверхности кожи больших областей тела, что имеет определенное диагностическое значение при ряде патологических процессов. Действительно, разработанный метод термоэнцефалоскопии, основанный на принципе регистрации ЭМИ мягких тканей в инфракрасном диапазоне, позволяет определить относительно «холодные» и «разогретые» области, однако ограничивается диффузией тепла поверхностных структур (кожа и кости) ставя под сомнение достоверность полученных значений при изучении более глубоких структур ГМ [55]. «В отличие от широко распространенной ИК-термографии, использование микроволнового диапазона (волновая длина $\lambda=3-60$ см, частота 109-1010 Гц) для измерения мощности электромагнитного излучения тканей предоставляет возможность регистрации температуры на глубине нескольких сантиметров от поверхности кожи. Мощность собственного излучения тканей в микроволновом диапазоне крайне низка и составляет всего около 10-12 Вт, что создает сложности в локализации этого излучения» [56].

В настоящее время в литературе имеется большое число экспериментальных данных по затуханию излучения в биологических тканях [57]. Депендентно от фреквенции излучения, проникновение в биологические ткани может различаться. Например, при частоте около 3 ГГц излучение способно проникнуть на глубину 5-7 сантиметров, позволяя измерить температуру внутренних тканей. Показано также, что регистрация ЭМИ в сантиметровом диапазоне позволяет выявлять тепловые изменения даже в тех случаях, когда источник тепла расположен на большей глубине измерения, чем заявленная, так как за счет теплопроводности область повышенной температуры может в несколько раз превосходить размер самого источника тепла [58,59].

В современных компьютеризированных устройствах, которые объединены под названием сверхвысокочастотные радиотермометры, таких как модель РТМ-01-РЭС, предусмотрена функция автоматического расчета (уравнения Максвелла) радиояркостной температуры [60]. С появлением передовых помехозащищенных антенн и современного оборудования методика СВЧ-радиотермометрии стала до-

ступнее для применения в клинической практике. Наиболее популярной стала методика СВЧ-радиотермометрии с использованием специальных антенн (диаметр — 3,2 см), способных регистрировать излучения $\lambda=3,6$ ГГц. В развитие метода и его аппаратного обеспечения существенный вклад внесла исследовательская группа во главе с С. Г. Весниным. Работы по исследованию возможностей применения детекции собственного ЭМИ глубоких тканей для оценки их температуры ведутся давно. Весьма заметный вклад в этом направлении внес С. Н. Колесов (1989-2006), в работах которого неинвазивные средства регистрации церебральной температуры при травме позволили показать, что применение СВЧ-радиотермометрии является эффективным при выявлении у больных с ЧМТ областей тепловых аномалий в различных отделах ГМ. В некоторых исследованиях было показано, что наблюдается увеличение различий в температуре, что приводит к образованию областей, которые можно охарактеризовать как относительно «разогретые» и «холодные» [61].

Несмотря на большое количество публикаций, которые подтверждают правильное использование СВЧ-радиотермометрии для измерения температуры ГМ, важно обратить внимание на ключевое исследование, в котором валидизируется данная методика. Это эксперимент с имплантированием термодатчиков (НКП «РЭЛСИБ», РФ) в мозг кроликов ($n=110$), после чего значения сравнивались с результатами СВЧ-радиотермометрии, полученными при использовании аппарата РТМ-01-РЭС. Клиническое исследование у нейрохирургических пациентов ($n=200$), которым имплантировали термодатчики, также сравнивали с результатами, полученными методикой РТМ. Удивительно, что разница значений у животных показала $0,2$ °С, а у пациентов — до $0,5$ °С. Однако стоит отметить, что некоторые отличия могут быть объяснены тем, что индукционный термодатчик контактирует только с малым объемом мозговой ткани, который в среднем составляет от 10 до 20 мм³. В свою очередь СВЧ-радиотермометр способен охватывать больший объем ткани, составляющий до 1800 мм³, и фиксировать среднюю по всему объему температуру. Ко всему прочему, многочисленные измерения, проведенные разными операторами в разные временные интервалы, подтверждают

достоверность полученных результатов при использовании СВЧ-радиотермометрии [62].

Таким образом, этот простой в исполнении, информативный метод регистрации температуры набирает обнадеживающие перспективы как для клинического применения, так и для исследовательских работ [63,64]. Действительно, РМТ является безопасной методикой, так как не оказывает повреждающего воздействия на ткани и организм. На сегодняшний день методика ограничено используется в экспериментальных и клинических исследованиях, а также для контроля глубины терапевтической гипотермии [65,66]. Несмотря на это, в литературе есть ряд исследований, посвященных изучению особенностей температурной гетерогенности ГМ с применением РТМ-технологии у здоровых лиц, спортсменов в условиях физических нагрузок и при получении легких ЧМТ, у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде развития патологии [67,68].

1.1.3 Температурная гетерогенность головного мозга

Изменения температуры тела человека и животных имеют определенные ритмические характеристики, проявляющиеся, в частности, в наличии хорошо выраженных циркадных (циркадианных или суточных) ритмов, или ритмов, связанных с изменениями гормонального фона, например у женщин во время менструального цикла. Биоритмологическая цикличность базальной температуры хорошо изучена при исследовании аксиальной и ректальной температуры, выявлены периоды снижения и повышения во время сна, снижения в ночное время суток с подъемом днем.

Рассматривая ГМ как часть теплового центра организма, которому в норме характерна температурная гетерогенность, свои особенности поддержания термостатического гомеостаза, можно полагать, что и ритмические колебания могут иметь свои особенности. Исследования с применением ЯМР-спектроскопии у пациентов с ишемическим инсультом позволили выявить рост температурной гетерогенности между областью ишемии и симметричными отделами контралатерального полу-

шария [69]. Стоит отметить, что значимость несут не только абсолютные показатели температуры, но также и суточная вариабельность изменений, которая нарушается при инфаркте ГМ и тяжелых ЧМТ, что показано с использованием имплантируемых термодатчиков. В доступной зарубежной и отечественной литературе исследования циркадных ритмов изменения температуры ГМ неинвазивным методом ограничены, и единственное исследование, которое удалось найти в литературных источниках, было проведено с использованием протонной ЯМРТ. Однако с появлением РТМ-технологии, позволяющей неинвазивно и прикроватно проводить измерения температуры КБП, это препятствие было преодолено [70,71,72].

Проведенные исследования у здоровых лиц показывают, что температура КБП неоднородна в состоянии покоя. В некоторых областях отмечается относительно повышенная температура в диапазоне от 36,7 до 37,4 °С, а в других — сниженная от 35,8 до 36,3 °С. Температура левого и правого полушарий кардинально не отличается и составляет в среднем от 36,4 до 36,7 °С. Максимальная разница между «разогретыми» и «холодными» областями не превышает 2,5 °С, а их расположение может быть различным и для каждого человека индивидуально варьироваться [73]. У пациентов же с ишемическим инсультом в первые сутки, независимо от места возникновения инфаркта мозга, средняя температура левого и правого полушарий повышается до 37,9-38,0 °С. При этом у трети пациентов церебральная гипертермия развивается при нормальных показателях базальной температуры, то есть она проявляется скрыто. Возникает фокальная гипертермия с очагами повышенной температуры до 39-41 °С. Разница в температуре между «разогретыми» и «холодными» областями резко увеличивается, что отражает высокую температурную гетерогенность. К тому же семидневная летальность пациентов с повышенной температурной гетерогенностью (>3,5 °С) была настолько высокой, что церебральную гипертермию и повышенную температурную гетерогенность можно рассматривать как независимый предиктор неблагоприятного исхода заболевания [74].

Развитие состояний ХНС после выхода из комы [75] сопровождается снижением нейрональной активности, расстройствами метаболизма и формированием низкой гемодинамической обеспеченности ГМ. Эти процессы способны изменить церебральный тепловой баланс, который может проявляться нарушением температурной гетерогенности.

Обсуждение особенностей температурных корреляционных отношений между областями КБП продуктивно с позиций теории о функциональных биологических системах, разработанной П. К. Анохиным [76]. В соответствии с теорией, чрезмерное нарастание межполушарной температурной, а следовательно, функциональной гетерогенности и, напротив, ее снижение, демонстрируя нарушения связей между элементами системы, сопровождаются нарушениями в системах центральной регуляции, что находит свое отражение в острейшем периоде ишемического инсульта и посткоматозных состояниях. Типовой характер изменения температурной гетерогенности прослеживается и у пациентов с психиатрическими заболеваниями. В частности, у пациентов с шизофренией отмечается низкая температурная гетерогенность КБП, которая ассоциирована с положительным ответом пациентов на терапию. Высокая температурная гетерогенность коры мозга оказалась характерна для пациентов с резистентностью к проводимой терапии [77]. Позитивные результаты терапии у пациентов с шизофренией и острой фокальной церебральной ишемией сопровождались повышением сниженной и снижением повышенной температурной гетерогенности КБП.

Особенности регуляции температурного гомеостаза, несмотря на солидную историю исследований, продолжают оставаться во многом неизученными. Получены новые интересные данные о том, что температура подкорковых структур мозга в норме и при ЧМТ может варьировать в широких пределах, а диагностическое значение имеют не только абсолютные значения, но и циркадианные колебания церебральной температуры, причем нарушения суточной динамики выступают в качестве предиктора летального исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ [78].

Церебральная гипертермия и скрытое течение нейрогенной лихорадки играют ключевую роль в звеньях патогенеза, участвующих в нарушениях взаимо-

действий элементов глобальных систем центральной регуляции. Поэтому использование диагностической радиотермометрии становится ценным инструментом для оценки характера течения и прогнозирования исхода тяжелых повреждений ГМ, которые сопровождаются повышением или понижением температурной гетерогенности. Таким образом, среди множеств технологий РТМ является наиболее удобной, простой, безопасной и информативной.

1.2 Терапевтическая гипотермия. Механизмы нейропротекторных эффектов

Период формирования гипотермии в научной медицине связан с исследованиями Фэя Ти, Бигелоу У. и Лаборита Н., а также Югенарда П., Голдблат А. и их коллег, проведенными в середине XX века [79,80,81]. Начало становления терапевтической гипотермии (ТГ) в СССР правомочно связать с появлением в 1960 г. монографии «Оживление организма и искусственная гипотермия» основоположника отечественной реаниматологии — Неговского В. А. [82]. Главным мотивом обращения классика реаниматологии к гипотермии стало стремление найти способы удлинения времени клинической смерти и устойчивого восстановления жизненных функций организма после остановки кровообращения. Также нельзя не упомянуть работы Бакулева А. Н., Мешалкина Е. Н., Букова В. А., Зольникова С. М., Дарбиняна Т. М., Бунатяна А. А. и других корифеев отечественной медицины, которые широко применяли ТГ в сочетании с нейровегетативными блокадами.

В большинстве случаев защитные свойства гипотермии были выявлены при превентивном охлаждении организма. Это означает, что операционные вмешательства, моделирование клинической смерти, воссоздание полной ишемии и шока были проведены на фоне уже существующей, то есть профилактической гипотермии. Более того, было отмечено, что скорость согревания оказывает значительное влияние на результаты проводимой гипотермии. В частности, исследования показали, что интенсивное согревание сказывалось на показателях эффективности проведенных реанимационных мероприятий со стороны сердечно-

сосудистой системы. Положительные эффекты гипотермии также отмечались у животных с продолжительной клинической смертью (более 30 минут): на фоне гипотермии отмечалось более эффективное восстановление ритма сердца при дефибриляции с использованием вдвое меньшего напряжения, чем у животных с нормотермией при сопоставимых обстановках. К тому же отмечалось снижение летальности и при моделировании шоковых состояний. Однако гипотермия, проводимая на поздних стадиях после развития шокового состояния, оказывалась менее эффективной [83].

В середине XX века специалисты в области интенсивной терапии активно работали над разработкой методов восстановления функций организма после клинической смерти, вызванной различными причинами и сопровождающейся гипотермией. Особое внимание акцентировалось на использовании гипотермии в хирургии для предотвращения осложнений. Однако опыт применения гипотермии в терапии крайне тяжелых состояний, которые возникали при нормальной температуре тела, был ограничен. Важно отметить, что рассмотренные вопросы касаются общей гипотермии. Большинство исследователей считали, что сочетанием вегетативной нейроблокады и общей гипотермии возможно добиться системного эффекта защиты организма, и поэтому сосредотачивались на этом аспекте.

Применение гипотермии значительно повышало толерантность органов и тканей к гипоксии и ишемии, а также и реперфузии, что ограничивало развитие патологических процессов, образование первичных очагов и вторичных повреждений. Эти факты, подтвержденные многочисленными исследованиями, по-прежнему определяют важность применения в ряде медицинских отраслей терапевтической гипотермии, таких как: интенсивная терапия, неврология и нейрохирургия, сердечно-сосудистая хирургия, ортопедия-травматология. Это связано с тем, что на сегодняшний день не существует других столь же эффективных методов и средств защиты мозга для пациентов, находящихся в критическом состоянии. Общее охлаждение организма остается единственным средством коррекции некупируемой лихорадки, в частности нейрогенной лихорадки, гиперпиретических состояний и злокачественной гипертермии. В то же время применение обще-

го охлаждения всегда сопряжено с высоким риском развития жизненно опасных осложнений и побочных эффектов понижения температуры тела. В частности, одной из важных задач в хирургической практике является заблаговременное предотвращение возникновения нежелательной интраоперационной гипотермии, которая является фактором, способствующим возникновению различных осложнений и требующим дополнительных методов лечения. Данный процесс существенно увеличивает время, необходимое для восстановления пациента. Тем не менее, несмотря на то, что прошло уже более 70 лет, с ТГ происходили изменения от широкого интереса до почти полного забвения. На сегодняшний день этот метод применяется в различных областях медицины и даже был впервые представлен как метод гибернотерапии. Современные исследования направлены на изучение механизмов патогенеза опосредованных молекулярными каскадами, которые активируются в результате нейротравмы, аноксии, а также процессов реперфузии [84,85,86,87,88]. Первичные необратимые повреждения нейронов развиваются чрезвычайно быстро, в течение 5–7 минут после аноксической, сосудистой или травматической катастрофы. Вокруг первичного очага повреждения формируется область сниженной перфузии — пенумбра или «полутень», где нервные клетки остаются жизнеспособными, но риск их гибели нарастает с течением времени, определяя в итоге объем поражения мозга. Типовой характер развития вторичных повреждений при церебральных катастрофах, который оказывает влияние на исходы заболеваний, способствовал разработке стратегии терапии. Она включает гипотермическое воздействие и основывается на принципе максимально раннего начала лечения («чем раньше, тем лучше»). То есть, чем быстрее начинается лечение, тем лучше результат [89]. В этом случае необходимо использовать комплексный подход, который включает базисную терапию для поддержания функций витальных органов, а также патогенетическую терапию: уменьшение местного воспаления и влияния оксидативного стресса, снижение нагрузки кальция на нейроны, восстановление перфузии и снижение аппоза. При этом необходимо учитывать возможность целенаправленного формирования цитопротективного фенотипа нейронов либо, наоборот, усиления цитодеструктивных процессов [90].

Поиск методов и средств нейропротекции стал причиной проведения множества исследований по воздействию гипотермии на последствия аноксических повреждений ГМ, ОНМК, а также и ЧМТ. В результате этих исследований был получен широкий спектр данных, которые свидетельствуют как о пользе охлаждения, так и об отсутствии выраженных эффектов гипотермии [91,92,93]. Известно, что после возникновения инсульта или нейротравмы формируется первичный очаг повреждения, за которым следует дефицит энергии в клетках ГМ с последующим высвобождением специфических возбуждающих аминокислот (ВАК), таких как аспартат и глутамат [94,95]. «Гипоксия и недостаток энергетического субстрата быстро нарушают трансмембранный потенциал, синаптическую передачу, аксональный транспорт и потенциал действия» [96]. Возбуждение усиливает энергетический дефицит, что дополнительно способствует повышению уровня ВАК, дисбалансу гомеостаза ионов кальция в нейронах, скоплению свободных радикалов и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), усилению метаболической эксайтотоксичности и лактацидемии [97,98,99]. Местное воспаление и процессы высвобождения свободных радикалов начинают проявляться в первые часы после инсульта, достигая своего пика к 36 часам, которые, по сути, и являются основой развития отсроченных последствий ишемии, формирующейся к третьим суткам. Немаловажную роль играет и активация процессов некробиоза и апоптоза [100,101].

Одними из главных задач в лечении инсульта с самых первых часов заболевания являются восстановление нормального кровотока и эффективная защита нейронов в этой области, которые находятся в полутени и подвержены риску повреждения. Время жизни этих нейронов определяет период, в течение которого лечение наиболее эффективно, он называется «терапевтическим окном». В настоящее время тромболитическая терапия считается самым эффективным методом, направленным на восстановление кровотока [102]. Тем не менее ограниченность терапевтического окна, которая не превышает 6 часов с момента начала инсульта, и высокий риск развития геморрагических осложнений ограничивают применение тромболизиса лишь в 10% случаев [103]. Хирургическая реваскуляризация —

тромбэкстракция — является также высокоэффективным методом восстановления церебральной перфузии и имеет свои недостатки. Стоит подчеркнуть, что и сама реперфузия способна запустить каскад метаболических нарушений и активизировать процессы нейротоксичности, обусловленные повышенным высвобождением свободных радикалов на фоне уже истощенной эндогенной антиоксидантной системы. Вслед за этим прогрессирует постишемическая гипоперфузия, нарушается микроциркуляция, вследствие чего развивается феномен «no-reflow» или феномен невосстановленного кровотока (ФНВК), который однозначно отрицательно скажется на исходе лечения. Важно отметить, что реперфузионный синдром становится ключевым патофизиологическим паттерном после реваскуляризации, а вызванные им повреждения могут быть значительно больше, чем первоначальный очаг ишемии. Кроме того, реперфузия инициирует процессы свободнорадикального окисления, которые истощают собственный антиоксидантный потенциал нейронов и приводят к значительным повреждениям мембран. Она также усиливает эффекты эксайтотоксичности, воспаления и открывает митохондриальные поры, увеличивая оксидантный стресс и активируя апоптоз при выходе цитохрома С в протоплазму. Негативные последствия реперфузии настолько значительны, что возникает мысль о достижении предела терапевтического потенциала реваскуляризационной терапии [104,105,106,107]. Однако, очевидно, что в остром периоде ишемии нет альтернативы методам реваскуляризации. Таким образом, возникает необходимость в разработке стратегий и методов, которые бы позволили эффективно воздействовать на основные факторы нейронального повреждения: ишемию и реперфузию.

1.2.1 Метаболические нейропротекторные эффекты гипотермии

В соответствии с предложенной обобщающей схемой действия терапевтической гипотермии (ТГ), разработанной Лампе Дж. В. и Беккер Л. Б. в 2011 году, можно составить общую картину воздействия снижения температуры мозга на процессы повреждения нейронов при полной ишемии и последующей реперфузии

[108]. Благодаря проведенным многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям, появляется возможность рассматривать ТГ в качестве метода нейропротекции, который оказывает положительное воздействие на основные патогенетические механизмы вторичных повреждений нейронов [109]. Нейропротекторное свойство гипотермии заключается в подавлении метаболической активности клеток, это в свою очередь тормозит образование и высвобождение воспалительных медиаторов и свободных радикалов, стабилизирует проницаемость клеточных мембран. На фоне пониженной температуры также снижается потребность нейронов в кислороде, повышается их толерантность к ишемии, это способствует уменьшению отека, вызванного гипоперфузией [110]. При церебральных повреждениях применение ТГ способствует ограничению распространения местного воспаления, снижению активности провоспалительных субстратов и замедляет миграцию и инфильтрацию лейкоцитами нейронов, что в свою очередь уменьшает отек и дальнейшее повреждение нервной ткани [111,112,113]. К тому же ТГ способствует предотвращению гибели клеток посредством некробиотического процесса и механизма апоптоза [114,115,116]. Здесь необходимо отметить, что под влиянием ТГ происходит подавление патологических механизмов как в период острой ишемии, так и во время реперфузии. В то время как ключевые развивающиеся механизмы связаны с метаболическими процессами, не учитывающими активацию собственных цитопротекторных программ нейронов.

Результаты большого экспериментального исследования, посвященного влиянию терапевтической гипотермии на сердечно-легочную реанимацию (СЛР), показали, что применение мягкой гипотермии (температура 32-34 °С) способствует сохранению нейронов подкорковых структур и коры мозга после десятиминутной остановки кровообращения у кошек. Кроме того, такая терапия способствует более быстрому восстановлению гомеостаза (уровня глюкозы в крови, кислотно-основного состояния организма) и повышает выживаемость животных на 20% по сравнению с СЛР при нормотермии. В то же время эксперименты показали, при моделировании инфаркта миокарда и применении умеренной гипотермии (температура 29-32 °С) терапевтическая гипотермия может увеличить риск возникнове-

ния фибрилляции, но одновременно улучшает исходы неврологического дефицита [117].

В ходе проведения экспериментов было выявлено, что применение общей ТГ при острой ишемии ГМ имеет ограничивающий эффект развития морфологических изменений вследствие вторичных деструктивных процессов. Проведенные исследования ясно демонстрируют воздействие ТГ на патогенетические механизмы, которые возникают в результате реперфузии. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования по изучению эффективности применения ТГ после успешной гипотермии, опубликованные Европейской научной группой, приводят к выводу о возможности расширения терапевтического окна для тромболитической терапии при своевременном проведении гипотермии. По результатам исследования было установлено, что 55% пациентов (n=275) имели положительные неврологические показатели через 6 месяцев, в то время как только 39% пациентов, не прошедших это лечение, достигли таких же результатов. Это также подтверждено мета-анализом [118]. Исследование Nagaо К. и его коллег (2002 г.) также подтвердило эти данные, отметив, что 57% пациентов после восстановления спонтанного кровообращения и стандартной ТГ имели хороший неврологический исход [119]. В свою очередь, австралийская группа, изучавшая эффективность ТГ, сообщила о 49% больных, выживших после восстановления спонтанного кровообращения, которые достигли хорошей неврологической реабилитации с использованием ТГ, в сравнении с 26% пациентов, которым ТГ не была применена [120]. Таким образом, все эти исследования подтверждают эффективность применения терапевтической гипотермии после остановки сердца с восстановлением кровообращения, в результате чего наблюдается улучшение неврологического статуса. При возникновении внегоспитальной остановки сердца вероятность летального исхода снижается на 20% у пациентов, кому инициировали гипотермию в течение 1 часа после восстановления кровообращения [121]. Но не стоит забывать, что эффективность ТГ определяется и особенностями методик согревания [122]. Слишком быстрое согревание, особенно более чем на 1 °С/час, может вызывать серьезные нарушения сердечного ритма и нивелировать развитие

нейропротекторных эффектов. Большинство исследований, касающихся положительного нейропротекторного применения ТГ, были проведены на пациентах, которые перенесли внутрибольничную остановку кровообращения или тяжелую нейротравму, которым своевременно могла быть применена надлежащая медицинская помощь (ИВЛ, катехоаминовая поддержка, медикаментозная седация, миоплегия) параллельно с ТГ [123]. Клинический опыт свидетельствует о том, что многие пациенты в острейший и острый периоды нарушения мозгового кровообращения средней степени тяжести могут сохранять проходимость своих дыхательных путей и пребывать на спонтанном дыхании, таким образом, исключается необходимость перевода пациента на ИВЛ, проведения медикаментозной седации миоплегии [124]. Эти факторы позволяют расширить область применения гипотермии, которые и позволили разработать инновационную методику очень мягкой ОТГ. Концепция заключается в постепенном снижении температуры центра терморегуляции до 35-36 °С без применения седативных препаратов, ЛС, подавляющих мышечную дрожь, а также проведения ИВЛ [125]. Целью поддержания нормотермии, известной также как целевое температурное управление (Target temperature management, ТТМ), является решение ограниченной задачи. Исследования показывают, что нейропротекторный эффект гипотермии максимально проявляется при снижении температуры ГМ, а не температуры тела. Эксперименты на моделях ишемического инсульта у животных показали, что оптимальная защита мозга достигается при температуре тела ниже 35 °С. У животных при такой сниженной температуре отмечалось уменьшение объема повреждения на 45%, чем у животных с нормотермией. Более того, проведенные эксперименты показали, что четырехчасового охлаждения достаточно для значимого сокращения зоны инфаркта [126].

Клиническая оценка эффективности ОТГ у пациентов с ишемическим инсультом крайне затруднительна ввиду неоднородности выборки пациентов при планировании исследования, отсутствия единого протокола, а также существующего множества различных методик, отличающихся по глубине, длительности и способу проводимой гипотермии. К примеру, в одном из исследований, вклю-

чившем 423 пациента с инсультом, не было выявлено значимой эффективности улучшения терапии и снижения девяностодневной летальности [127]. Однако стоит отметить, что в этом исследовании не учитывали особенности проведенной процедуры охлаждения, такие как время инициации от начала заболевания, глубину гипотермии и дальнейший темп согревания, а также локализацию и тяжесть клинических проявлений острой фокальной ишемии. Опасения и критическое отношение к рискам при проведении ОТГ у пациентов с инсультами продолжают мешать ее широкому применению. Однако в одном специальном исследовании был показан положительный эффект применения тромболитической терапии на фоне проведения общей гипотермии при ишемическом инсульте [128]. В нем был продемонстрирован высокий потенциал нейропротекторного эффекта с благоприятным клиническим исходом.

Однако в многоцентровых исследованиях эти результаты часто оказываются статистически незначимыми в силу вышеуказанных причин. Для дальнейшего развития применения ОТГ при инсульте крайне важна разработка общепринятого стандарта методики проведения охлаждения, которая может сочетаться и обеспечивать синергетический эффект в комбинации с медикаментозной терапией. На это указывают ряд работ, в том числе и работа Krieger (2001 г.), в которой показано, что время экспозиции и глубина охлаждения, а также продолжительность и скорость согревания могут значительно влиять на исходы лечения и снижать развитие различных осложнений, таких как септические осложнения и отек мозга. Эти факторы, в свою очередь, могут существенно влиять на общую эффективность методики, а также на результаты статистической оценки ее эффективности [129].

Длительность терапевтического «окна» гипотермии также влияет на результат, поскольку отсрочка инициации ОТГ более чем на 180 минут с момента моделирования ишемии ГМ значительно снижает эффективность гипотермии. Кроме этого, выбор длительности охлаждения оказывается крайне важным, особенно когда он соответствует состоянию пациента. Если период снижения базальной температуры слишком короткий, защита нейронов может быть недостаточной, в то

время как слишком длительное охлаждение увеличивает риск осложнений от общего охлаждения. Раннее и быстрое согревание может привести к нежелательным сосудистым реакциям, что в совокупности неверно выбранных параметров процедуры способно вызвать обратный результат. Было отмечено, что охлаждение снижает риск развития реперфузионных осложнений и ФНВК после остановки кровообращения. Клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии охлаждения в сочетании с протоколами фармакологической терапии при инфаркте ГМ, такими как тромбэкстракция, тромболизис, препараты магния и антиоксиданты.

На данный момент еще продолжается разработка основных принципов применения общего охлаждения при остановке кровообращения, нейротравме и инсульте. В случае тяжелых состояний охлаждение проводится в соответствии с рекомендациями по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации от 2015 г. Рекомендуется применение очень мягкой гипотермии, способное купировать последствия центральной лихорадки и способствовать нейропротекторному эффекту терапии. Для контроля температуры и профилактики осложнений лихорадки центрального генеза, для повышения нейропротекторных свойств терапии рекомендуется индукция очень мягкой гипотермии.

Краниоцеребральное охлаждение, которое позволяет индуцировать не только контролируемую целенаправленную гипотермию, но и более мягкое охлаждение, практически не учитывается. Однако, независимо от выбора методики охлаждения, очевидно, что необходим объективный и непрерывный мониторинг, что подразумевает использование аппаратной, контролируемой ТГ и термомониторинга. Последнее имеет особую важность, так как нарастание или регресс неврологического дефицита напрямую связан с диапазоном колебания температуры ГМ. Доказано, что при повышении температуры КБП на 0,2 °С нарастает неврологический дефицит на 1б. по NIHSS [130].

1.2.2 Механизмы долговременной гипотермической толерантности

Традиционно терапевтические эффекты всех методик понижения температуры отделов тела или всего организма рассматривают преимущественно с пози-

ций угнетения метаболизма. Однако такая точка зрения существенно упрощает взгляд на механизмы гипотермии, придает кажущуюся понятность развития местных и системных событий в связи с понижением температуры тканей. Это часто формирует впечатление, что о гипотермии все известно и известно давно.

В то же время ответ организмов разной сложности, развивающийся при любых значимых температурных возмущениях, имеет генетически детерминированные основы. Уместно упомянуть о зимостойких растениях, простейших, хладнокровных животных, способных переносить длительное влияние низких и крайне низких температур. При этом оказывается, что устойчивость к холоду в большой степени определяется активацией генома клеток, обеспечивающего синтез стресс-протекторных белков, что и происходит при значимом снижении температуры. Впрочем, это касается не только холодового воздействия, но и перегревания. То есть ответ клетки на температурные стимулы достаточной интенсивности носит неспецифический типовой характер, свойственный в том числе действию других неблагоприятных внешних и внутренних стимулов, таких как: травма, ишемия, гипоксия и реперфузия.

В свете рассматриваемой проблемы правомочно полагать, что глобальный характер типовых неспецифических реакций клеточной защиты, проявляя себя при самых различных патологических состояниях, неизбежно будет сказываться и при сигнально значимых воздействиях низкими температурами. Иначе говоря, предполагая возможность активировать клеточную защиту путем охлаждения, возможно повысить адаптационный потенциал органа-мишени при повреждении за счет генетического перепрограммирования клеток и запуска типовых неспецифических защитных реакций.

Одним из наиболее интересных методов адаптации является феномен пре-кондиционирования (ПК) — увеличение способности клеток различных органов переносить ишемию и гипоксию, которые развиваются после предъявления органу серии тренировочных эпизодов ишемии и реперфузии. Открытие феномена ПК в середине 1980-х годов выделило новое перспективное направление в разработке и создании средств и методов лечения, профилактики и реабилитации широкого

спектра сосудистых заболеваний. Исследования механизмов развития ПК показали, что основой увеличения толерантности клеток к недостатку кислорода и питательных веществ являются быстрые реакции экстренного реагирования, вызываемые специальными сигналами и передаваемые внутриклеточным сообщениям, формирующим конечный результат. Эти быстрые и метаболически обусловленные реакции не являются стойкими, они быстро исчерпываются, но со временем, после серии или одного эпизода ишемии/реперфузии, толерантность клетки восстанавливается и может продолжаться от одних до нескольких суток. Процесс инициации долговременной активации повышенной устойчивости клеток к ишемическим процессам запускается за счет эндогенных цитопротекторных механизмов, надежно филогенетически закрепленных и развивающихся после предъявления органу сублетальной ишемической нагрузки и реперфузии. В свою очередь это позволило Stenzel-Poore M. P. с соавторами сформулировать концепцию о генетическом перепрограммировании клетки, развивающемся при экстремальных воздействиях [131,132,133]. Актуальность состоятельности таких программ определяет направленность развития последствий чрезвычайных воздействий на клетку — некроз, апоптоз или репаративный процесс. Впервые эффект преколондиционирования (ПК) был описан как явление, при котором сердце становится более устойчивым к ишемии. Это было продемонстрировано экспериментально на фоне коротких (пятиминутных), чередующихся серий эпизодов ишемии и реперфузии [134]. Это в целом приводило к повышению концентрации АТФ в кардиомиоцитах, чем при единичной тотальной ишемии [135]. Также в исследовании показано, что в контрольной группе животных тотальная длительная ишемия коронарной артерии в течение 40 минут вызывала в 4 раза большую обширную площадь повреждения по сравнению с экспериментальной группой, в которой проводились сеансы преколондиционирования (29% Vs 7%) [136]. Таким образом, экспозиция серии эпизодов преколондиционирования запускает защитный эффект в раннем периоде толерантности (до 2 ч), который может постепенно снижаться и в отдаленном периоде, в течение суток, восстанавливаться [137,138]. Описан также эффект постколондиционирования, формирующийся путем предъявления коротких эпизо-

дов ишемии/реперфузии, но уже в период восстановления кровотока в органе после длительной ишемии, что позволяло уменьшить объем реперфузионных повреждений в сердце и головном мозге при экспериментальных исследованиях. Вслед за миокардом эффекты ПК были подтверждены применительно и к другим органам: головному мозгу, легким, печени, почкам, кишечнику, что подразумевает наличие типовых механизмов их реализации.

В основе формирования типового клеточного ответа в разных органах при развитии классического ишемического ПК лежат характерные клеточные патогенетические реакции, развивающиеся в ответ на дозированное повреждение. При этом если тренирующий ишемический/реперфузионный стимул оказывается слабым, эффект толерантности не развивается, а если — избыточно сильным, то он вызывает повреждение органа-мишени. Из этого следует, что важнейшим из вопросов возможности безопасного клинического применения ишемического ПК является объективное определение необходимого, но достаточного уровня сублетального воздействия, учитывающего состояние пациента и органа-мишени ПК. В то же время понимание фундаментальных основ ишемического ПК позволило увидеть перспективы клинического применения управляемого повышения толерантности органов к ишемии/реперфузии, в частности, при проведении мероприятий планируемого прерывания/восстановления кровотока (реваскуляризационные вмешательства), в целях предупреждения развития сосудистых катастроф (инсульт, инфаркт миокарда) или неспецифического повышения толерантности организма к действию неблагоприятных факторов.

Однако предъявление субтерминальной ишемии интактному и тем более пораженному органу является достаточно рискованным мероприятием, способным привести к нарушениям функции или даже морфологическому повреждению органа-мишени. В этой связи разрабатывались более безопасные методы воспроизведения эффектов ПК. В частности, в экспериментах был обнаружен эффект дистантного внутриорганного ПК к последующей терминальной ишемии, который проявлялся в повышении толерантности участков сердца, ранее не подвергавшихся сериям тренирующих ишемических/реперфузионных воздействий. Эф-

факты дистантного ПК после воспроизведения классического ПК сердца были обнаружены при тестовой ишемии почки и кишечника. Клинически перспективно выглядит развитие удаленного ПК сердца и мозга после воспроизведения циклов ишемии/реперфузии в конечностях (ишемическое ПК поперечнополосатой мускулатуры). Также известен метод гипоксического ПК, основанный на предъявлении серии чередующихся периодов дыхательной гипоксии и реоксигенации [139]. Было также предложено фармакологическое ПК, основу которого составляют эффекты действия определенных лекарственных средств, способных имитировать фрагменты реакций цитопротекции так же, как это происходит при ишемическом ПК [140].

Каждый из указанных методов имеет определенный объем экспериментальных и клинических подтверждений целесообразности их применения, как, впрочем, и фактов о недостаточной их эффективности. До настоящего времени методы ПК не получили широкого распространения, а заложенный в них клинический потенциал остается практически невостребованным.

В то же время в качестве фактора инициации реакций ПК может выступать температурный фактор. Температурный баланс биологических систем теплокровных организмов чрезвычайно мощно закреплен эволюционными механизмами, и даже малозначимые изменения температуры приводят к значительным функциональным и структурным перестройкам в клетках. Чувствительность клеток к изменениям температуры различна и особенно велика применительно к органам теплового центра организма — внутренним органам и центральной нервной системе. При этом понижение температуры по существу моделирует ишемически-метаболическое воздействие. Сходство классического ПК и клеточных реакций при гипотермии выражается в том, что нарастание ишемической толерантности при депрессии метаболизма формирует раннее «окно» толерантности (собственно, период понижения температуры тканей), а в основе позднего «окна» лежат опосредованные активацией генома клетки (генетическое перепрограммирование) каскады молекулярных событий, обеспечивающие сохранение эффектов гипотермического воздействия после прекращения охлаждения [141].

Обнаружение общих механизмов эндогенной цитопротекции, формирующихся при классическом ишемическом ПК и понижении температуры тканей, может существенно расширить области применения терапевтической гипотермии (ТГ). В частности, в большинстве случаев не учитывается перспективность применения превентивной ТГ перед вмешательством с планируемыми эпизодами ишемии/реперфузии, например при операциях на сонных артериях, при коронарной ангиопластике, реваскуляризационных вмешательствах.

Невостребованный потенциал ТГ кроется и в том, что локальная гипотермия, в частности ГМ и сердца, способна закреплять структурный след адаптации при генетическом перепрограммировании и синтезе стрессопротекторных белков, повышая толерантность клеток к повреждению на длительный период и воздействуя на механизмы патогенеза ряда хронически протекающих заболеваний.

1.3 Селективная гипотермия коры больших полушарий при церебральной патологии

1.3.1 Технологии селективной гипотермии головного мозга

Технологии селективной церебральной гипотермии включают: краниocereбральную (КЦГ) и назофарингеальную (НФГ) гипотермии. Внедрение методики и специального оборудования для КЦГ в Советском Союзе было распространено еще в период с 1965 по 1985 г. Для охлаждения поверхности скальпа использовались струйки холодной воды и поток охлажденного осушенного воздуха. Для эффективного отвода теплоты были разработаны специальные шлемы, изготовленные из гибких резиновых трубок. Холодная вода циркулировала по этим трубкам, обеспечивая максимальное охлаждение. Альтернативным вариантом было использование термоэлементов Пельтье, с помощью которых также охлаждали волосистую поверхность кожи головы, то есть краниocereбральную область.

КЦГ широко использовалось в медицине для лечения тяжелых черепно-мозговых травм и в составе сердечно-легочной реанимации, чаще всего в сочета-

нии с ОТГ, достигаемой различными способами. Также местное охлаждение области головы применяли для нейропротекции при различных патологиях, сопровождающихся лихорадочными состояниями, а также у нейрохирургических пациентов. Несмотря на обнадеживающий, позитивный опыт применения различных вариаций гипотермии у клиницистов, дальнейшие модернизация и усовершенствование гипотермической технологии после 1980-х годов были приостановлены. Это, в свою очередь, привело к упущению возможности использования более современных и эффективных методов общей и локальной гипотермии для пациентов.

На сегодняшний день методика КЦГ пользуется популярностью в неонатологии. Эта методика особенно эффективна у новорожденных, поскольку у них имеются такие особенности, как небольшая масса тела, тонкая кожа головы и неполностью сформированные кости черепа. Кроме того, плоские кости черепа обладают низкой теплопроводностью. Все это приводит к недостаточности системы терморегуляции у новорожденных. Охлаждение головы позволяет быстро снизить температуру ГМ и всего тела новорожденного путем создания местной и мягкой ОТГ, за счет комбинации механизмов теплопроводности и конвекции. В отличие от неонатальной и педиатрической практики, у взрослых пациентов КЦГ не получило особую популярность. Причин этому несколько, однако наиболее распространенной причиной является предположение сторонников методики общей гипотермии, которые считают, что методика КЦГ не способна обеспечить столь эффективный отвод тепла, как ОТГ, образующийся за счет мощных притоков теплой крови в ГМ через магистральные сосуды. Однако результаты некоторых исследований указывают на то, что охлаждение волосистой части головы может вызывать различные уровни гипотермии, которые зависят от интенсивности отвода тепла и продолжительности холодовой экспозиции [142].

Применение методики КЦГ в медицинской практике западных стран оказало наибольшее влияние на спортивную индустрию. Примером применения инновационного метода является разработанная технология при активном участии NASA Technology система Welkins Sideline Cooling System (USA). Она предназна-

чена для предотвращения осложнений, связанных с черепно-мозговой травмой, которые возникают у спортсменов, занимающихся американским футболом. Данная система осуществляет охлаждение краниocereбральной области с использованием специального шлема с циркулирующей в нем охлажденной жидкостью.

Получение спортивной ЧМТ в единоборствах и большинстве игровых видов спорта прогнозируемо. В этой связи в США большая часть стадионов и спортивных залов оснащены оборудованием для КЦГ. В этом случае применение технологии позволяет максимально приблизить процедуру охлаждения к моменту получения травмы, что принципиально важно, так как одним из основных принципов применения гипотермии в неотложных состояниях является положение «чем раньше, тем лучше» (the early — the better). Положительный эффект гипотермии во всех случаях зависит от времени ее применения, то есть от «терапевтического окна». Интересно также, что локальное охлаждение кожи головы, примененное перед выполнением физических нагрузок, позитивно влияло на эффективность выполнения работы как в аэробном, так и в анаэробном режимах, уменьшая выраженность рабочей гипертермии [143]. Понимание роли раннего начала охлаждения в эффективности предупреждения последствий и осложнений ЧМТ побудило разработку специального мотошлема, в котором при сильном ударе головы автоматически срабатывал механизм запускной системы. Охлаждение поверхности головы начинается непосредственно в момент получения травмы при помощи гипотермических пакетов, помещенных внутрь шлема. Такая конструкция учитывает уже указанную одну из основных рекомендаций по применению гипотермии — начинать как можно раньше.

Известен также мировой опыт применения КЦГ, в частности, в целях предупреждения развития алопеции у пациентов, получающих химиотерапию. Используют глубокое локальное понижение температуры кожи волосистой поверхности кожи головы с помощью шлемов, охлаждаемых принудительно циркулирующим хладоносителем. Температура поверхности кожи при этом понижается до 5-10 °С. Охлаждение начинают за 20-30 минут перед введением химиопрепарата, продолжают его во время введения препарата и в течение 1-2 часов после

окончания инъекции. Депрессия кровотока в коже головы затрудняет доставку к волосяным фолликулам препарата и предупреждает его накопление в коже. Наряду с достижением искомого результата, — сохранением волос, — было обнаружено, что двух-четырёхчасовое охлаждение краниальной области способствует улучшению сна, повышению настроения и бодрости пациентов [144]. Кроме того, применение КЦГ предупреждает развитие таких негативных последствий действия химиопрепаратов, как мокнутие кожи головы и зуд.

Обнаружение общих неспецифических позитивных реакций, развивающихся в ответ на краниocereбральное охлаждение, кажется весьма интересным в контексте разработки методов применения селективной церебральной гипотермии при расстройствах сна, настроения и неврозах. Впрочем, опыт применения КЦГ в психиатрии и наркологии известен, но методики применяются ограниченно.

Появление в 2005 г. в РФ оборудования для КЦГ, ориентированного на предупреждение алопеции, в частности аппарата Dignicap (Dignitana, Швеция), побудило применение методики при ишемическом инсульте и нейротравме. Однако в тот период отечественный и зарубежный опыт применения селективной КЦГ у пациентов в остром периоде церебральных повреждений продолжал оставаться ограниченным [145]. Тем временем проведенные клинические исследования с нейрохирургическими пациентами с применением КЦГ показали, что мозг действительно подвергается локальному охлаждению. В частности, исследование W. Olivero продемонстрировало эффективное снижение температуры ГМ с помощью индуцирования гипотермического воздействия в каротидной области и кожи головы с помощью специального шлема-воротника, внутри которого непрерывно циркулировала охлажденная жидкость с постоянной температурой в 5 °С. Эффективность снижения церебральной температуры на 2,4 °С ниже базальной была зарегистрирована измерением имплантированными термодатчиками в паренхиме мозга на глубине до 1 см [146]. В сравнении времен СССР, где использовались аппаратные методики индукции КЦГ, в нынешнее время некоторые исследователи продолжают применять более тривиальные методы охлаждения с помощью матерчатых шлемов и вшитых в них полостей для помещения льда. Несмотря на

свою примитивность, данный подход все же демонстрирует свою эффективность в обеспечении нейропротекции при каротидных эндартерэктомиях на этапе пережатия внутренних сонных артерий. Результаты исследования показали, что использование КЦГ позволяет безопасно проводить хирургическую реконструкцию внутренней сонной артерии, на фоне ее окклюзии до 1 часа, у пациентов с множественным атеросклеротическим поражением в условиях общей многокомпонентной анестезии. Важно отметить, что данная методика способствовала не только гипотермии ГМ, но и индуцированию мягкой ОТГ [147].

Работы, предшествующие разработке современных методик и созданию оборудования для КЦГ, позволили подробно изучить особенности гипотермического воздействия при локальном охлаждении волосистой части головы [148,149,150]. Проведенный глубокий анализ результатов позволил определить основные параметры охлаждения, которые легли в основу технических решений при разработке специального аппарата (АТГ-01) для терапевтической гипотермии. Его особенная конструкция, которая оснащена шлемами с встроенными внутри множественными каналами, по которым постоянно циркулирует хладагент с заданной температурой, позволяет создавать оптимальные условия для терапевтической гипотермии, за счет эффективного теплоотведения краниocereбральной области. Техника проведения процедуры КЦГ заключается в следующей последовательности действий. На голову пациента одевают шлем, по каналам которого принудительно циркулирует жидкость (25% водный раствор пропиленгликоля), охлажденная до минус 3 °С– минус 5 °С при объемной скорости циркуляции 0,75–1,0 л/мин. Эти параметры определяют энергичность отведения теплоты от поверхности кожи головы. Далее контролируют равномерность прилегания внутренней поверхности шлема к поверхности головы и в случаях неплотного контакта в связи с индивидуальными особенностями строения черепа (плоская макушка, удлиненный череп) образующиеся полости заполняют смоченными в воде ватными или марлевыми тампонами. Поверх гипотермического шлема одевают термоизолирующий шлем из неопрена, уменьшающий потери холода во внешнюю среду. Вдобавок он обеспечивает надежную и плотную фиксацию шлема на голове. В

сквозное функциональное отверстие в гипотермическом шлеме вставляют термодатчик, обеспечивающий постоянный мониторинг температуры шлема в области его контакта с кожей головы. Этот температурный показатель является управляющим, позволяя поддерживать постоянную температуру шлема. Обратная связь осуществляется системой управления аппарата АТГ-01, что позволяет удерживать температуру хладоносителя и шлема в определенных заданных и регулируемых пределах: Т хладоносителя от $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры, шлема — от 0 и также до комнатной температуры. Активного согревания хладоносителя и шлема не предусмотрено.

В наиболее часто применяемом варианте разработанной методики при индукции гипотермии используют диапазон изменения температуры шлема в пределах плюс $5-7\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ при температуре хладоносителя около минус $5\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Регулировка устанавливаемого уровня температуры хладоносителя и шлема важна как в период индукции гипотермии, так и в период согревания пациента после прекращения процедуры охлаждения. В системе управления аппарата АТГ-01 также предусмотрен мониторинг тимпанической и аксиальной температуры, что предупреждает избыточное холодное воздействие. Так, при понижении аксиальной или тимпанической температуры ниже заданной, например до $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ аксиальной и до $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ тимпанической, процедура охлаждения автоматически прерывается.

Плотный контакт поверхности головы с охлажденным шлемом позволяет в течение 10-15 минут стабилизировать температуру волосистой части кожи головы на уровне $\sim 8-12\text{ }^{\circ}\text{C}$. Это первая подготовительная фаза сеанса КЦГ — охлаждение мягких тканей головы. Далее начинается вторая фаза — фаза начала индукции гипотермии коры больших полушарий, длящаяся 10–15 минут, за которой следует фаза эффективной церебральной гипотермии. Начало этой фазы определяется при понижении температуры коры головного мозга не менее чем на $1,5-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ от исходной. Продолжительность фазы эффективной церебральной гипотермии устанавливается в соответствии с поставленными клиническими задачами и может варьировать от нескольких часов до нескольких суток. Контроль степени развития гипотермии коры ГМ может быть обеспечен при помощи РТМ-

технологии.

Таким образом, первые две подготовительные фазы требуют проведения охлаждения в течение не менее чем 20 минут. Длительность периодов (фаз) индукции гипотермии варьируют индивидуально, это зависит от множества трудно учитываемых факторов: температуры окружающей среды, температуры тела пациента, исходной церебральной температуры, массы тела, возраста, уровня сознания, глубины седации, применения фармакологических средств, влияющих на гемодинамические показатели, а также на процессы теплопродукции и теплоотдачи. После окончания процедуры охлаждения следует период согревания, после которого шлем снимают и методом радиотермометрии проводят регистрацию температуры КБП в 18 проекционных областях мозга слева и справа.

Важно отметить, что фазу согревания можно проводить разными способами. При проведении коротких сеансов КЦГ длительностью до четырех часов применяют два способа спонтанного согревания. В первом способе шлем снимают — процедура завершена, происходит быстрое согревание. При этом во время гипотермии развивается некоторая депрессия мозгового кровотока, а при согревании — его восстановление, моделируются процессы реперфузии. Во втором способе процедуру заканчивают путем прерывания циркуляции жидкого хладоносителя в шлеме, но шлем не снимают. Достаточно большая масса шлема с хладоносителем (около 0,7 кг) при температуре около минус 5 °С позволяет аккумулировать холод на период 20–30 минут, в течение которого шлем согревается и достигает вначале значений комнатной температуры, а позднее — уровня температуры кожи головы до охлаждения, что обеспечивает плавное спонтанное согревание. После согревания шлем снимают. При длительных сеансах КЦГ (от 8–16 часов до суток и более), при которых температура коры мозга понижается до 29–30 °С и сопровождается развитием очень мягкой общей гипотермии (35–35,5 °С) для пациентов с тяжелыми повреждениями ГМ и в септическом состоянии обеспечивают период более плавного согревания.

В начале фазы согревания повышают значения регулируемого уровня температуры в области контакта кожи головы и шлема от 5 °С до 10 °С на период не

менее 3–5 часов, а у пациентов в септических состояниях — до суток. Далее температуру шлема повышают до 15 °С, продолжая процедуру еще 4–5 часов и более в зависимости от состояния пациента. После этих двух циклов спонтанного согревания циркуляцию хладоносителя в шлеме прерывают, но шлем не снимают до повышения его температуры до уровня окружающей среды. Плавное согревание головного мозга осуществляется за счет центральных теплопритоков и после длительных процедур КЦГ оказывается важным у крайне тяжелых пациентов, влияя на результат охлаждения. В целях контроля темпа понижения температуры КБП под влиянием КЦГ проводят СВЧ-регистрацию церебральной температуры до и после сеансов гипотермии различной длительности.

Одним из главных преимуществ представленной методики является ее простота в применении, а также возможность индукции гипотермии ГМ как у здоровых лиц и бодрствующих пациентов, так и у пациентов с разной степенью нарушения уровня сознания. В свою очередь, данный тип локального охлаждения способствует снижению возникновения свойственных осложнений для ОТГ. Проведение КЦГ у пациентов с повреждениями ГМ без угнетения уровня сознания в течение 14 ч способствовало развитию мягкой гипотермии (от 35,5–36 °С) и не сопровождалось мышечной дрожью, тем самым снижалась потребность в дополнительной седации. Тем не менее у пациентов, находящихся в коматозном состоянии или глубокой седации с проведением ИВЛ, то есть при подавленных процессах терморегуляции, КЦГ может привести к мягкой гипотермии (от 32–33 °С) в процессе охлаждения до 14 ч. При этом важно отметить, что тимпаническая температура всегда остается ниже базальной. КЦГ обеспечивает быстрое понижение тимпанической температуры на 3–4 °С и ниже, что зависит от интенсивности и длительности охлаждения кожи головы. Весьма важно, что формируется определенный температурный градиент, обеспеченный более выраженным снижением температуры в слуховом проходе по сравнению с изменениями базальной температуры. Эта общепринятая методика косвенной оценки температуры мозга, которую традиционно считают, что она объективно отражает температуру таламуса и височных отделов коры ГМ, имеет свои ограниченные возможности и низкую

корреляцию динамики изменения температуры в слуховом проходе с истинными значениями церебральной температуры, поэтому крайне важно проводить объективный контроль церебральной температуры методом РТМ, а при отсутствии возможности — контролировать тимпаническую температуру.

Предельный уровень понижения базальной температуры несет в себе значительные риски развития осложнений и не повышает эффективность процедуры. В руководстве Европейского совета по реанимации от 2015 г. показано, что результаты применения общего охлаждения до температуры 32 °С и 36 °С после остановки сердца являются схожими. Аналогично при КЦГ понижение температуры тела до уровня мягкой гипотермии не только не улучшает, но способно ухудшить результат. Учитывая возможности неинвазивного контроля церебральной температуры и традиционных средств контроля базальной температуры при КЦГ, подтверждающие наличие позитивного температурного градиента — «температура мозга < температуры тела», можно заключить о полном соответствии методики селективного охлаждения вышеуказанным рекомендациям. Тем не менее с применением аппарата АТГ-01 и по уже разработанной методике в настоящее время КЦГ применяется у пациентов с остановкой кровообращения, в острейшем и остром периоде ишемических и геморрагических нарушений кровообращений, при нейротравме, лихорадке, сепсисе, профилактике спортивной ЧМТ и даже в наркологии при тяжелых абстинентных синдромах [151,152,153].

Интересным методом назофарингеального охлаждения является использование спрея перфлуорогексана, который распыляется в полости носоглотки. При его испарении происходит эндотермическая реакция, сопровождающаяся поглощением теплоты и снижением температуры поверхности тканей. Интенсивность охлаждения и степень понижения температуры слизистых оболочек можно контролировать с помощью регуляции потока распыляемого спрея. Применение легко испаряемых спреев с поглощением теплоты от поверхности кожи и образованием локальной гипотермии широко известно в спортивной медицине. Например, при получении спортивной травмы на поврежденную область наносят хлорэтил, который также вызывает поглощение теплоты и снижение температуры повре-

жденных тканей, уменьшая боль, отек и воспалительную реакцию. Распыление спрея перфлуорогексана позволяет быстро снизить температуру слизистых оболочек до 3-5 °С и поддерживать ее на нужном уровне, регулируя скорость нанесения спрея на поверхность тканей. Охлажденная венозная кровь, стекая со слизистых оболочек, собирается в систему яремных вен, что способствует снижению температуры крови, поступающей к мозгу через внутренние сонные артерии при противоточном теплообмене. К тому же температура основания ГМ понижается благодаря хорошей теплопроводности черепа в этой области. В результате за короткое время ГМ охлаждается, а при длительной экспозиции следом понижается и температура тела, инициируя мягкую гипотермию. В процессе данной процедуры происходит вдыхание перфлуорогексана, а его уровень в крови может достигать 23 нг/мл. Тем не менее в таких количествах спрей не вызывает никаких токсических побочных эффектов. При продолжительности процедуры до 4 часов не развивается холодовая травма слизистых оболочек. Для воспроизведения назофарингеальной гипотермии используется специальное устройство RhinoChill, которое обладает высокой скоростью индукции гипотермии мозга [154]. Известна также технология воспроизведения НФГ при помощи охлаждаемых баллонов [155]. Баллоны вводят через носовые ходы и понижают температуру слизистых оболочек. НФГ используют в сочетании с гипотермией краниocereбральной области и проекции сонных артерий. Кроме того, экспериментальными исследованиями показано, что НФГ, воспроизводимая при помощи воздействия потоком холодного воздуха на слизистые оболочки, также способна понизить температуру мозга до 32 °С [156]. Важно отметить, что при НФГ, в отличие от ОТГ, не происходит изменения показателей гомеостаза, а ряд осложнений, характерных для ОТГ, нивелируется [157]. Для НФГ характерно, что температура тела выше температуры ГМ ($T_{\text{мозга}} \leq T_{\text{тела}}$).

Применение НФГ действительно может быть неудобным для длительного применения у пациентов в неотложных состояниях, так как их носоглотка может быть заблокирована испарителями спрея или баллонами. Однако стоит напомнить, что данная методика позволяет прежде всего снизить температуру мозга и

создать значительный температурный градиент, достигающий 2-5 °С между базальной и церебральной температурой, уровень которого зависит от интенсивности отведения теплоты и длительности процедуры. Для обсуждения достоинств и недостатков различных методов охлаждения необходимо учитывать особенности термогомеостаза ГМ в нормальном и патологическом состоянии. Крайне важно проанализировать информативность различных способов регистрации температуры головного мозга, среди которых наиболее интересным является неинвазивная СВЧ-радиотермометрия ГМ или РТМ-технология.

1.3.2 Селективная гипотермия коры больших полушарий в терапии острейшего периода повреждения головного мозга

Многолетние поиски специалистами эффективных методов нейропротекции для применения в остром периоде ОНМК не привели к значительному прорыву. Однако последние исследования в данной области позволяют смотреть на перспективы применения терапевтической гипотермии в терапии острого периода тяжелых повреждений головного мозга.

Материал основан на клиническом опыте применения КЦГ в комплексной терапии ишемического инсульта. В 2015, 2018 и 2019 годах прошли успешную защиту три кандидатских диссертаций, посвященных изучению эффективности применения КЦГ в составе комплексной терапии острого периода ОНМК [158,159,160]. В этих трех независимых работах суммарно были включены более 250 пациентов с острой фокальной ишемией мозга. Исследовались особенности термогомеостаза ГМ, степень влияния КЦГ на основной обмен, на гемодинамические показатели, на водно-электролитные и кислотно-основные показатели, а также трехмесячная летальность и неврологический исход.

Результаты исследователей оказались идентичны в части выраженности и стабильности снижения неврологического дефицита (NIHSS) при своевременной индукции КЦГ. В течение первых семи суток наблюдается быстрое и стабильное уменьшение показателя NIHSS на 34%, а средний регресс дефицита составляет

7,33±5,1 баллов. Уже через три часа от начала сеанса гипотермии отмечается значительное снижение неврологического дефицита, пациент бодрствует и активно вступает в контакт. При оценке девяностодневного функционального исхода по шкале Рэнкина тоже отмечается положительный эффект от применения КЦГ. В частности, в группе пациентов, которым в составе комплексной стандартной терапии применяли КЦГ в первые сутки развития патологии длительностью 16-24 часа, на 90-й день у 37,3% была отмечена значительная позитивная динамика, наблюдался незначительный неврологический дефицит в пределах 7 баллов. В группе сравнения таких пациентов было 20,4%. 18,6% пациентов, в составе терапии которых применяли КЦГ, смогли вернуться к повседневным обязанностям, тогда как в группе сравнения — только 4%. Во всех проведенных исследованиях также отмечается, что у пациентов, которым применяли КЦГ, эпизоды развития пневмоний были на порядок (в 1,5-3 раза) меньше. Авторы объясняют это повышением уровня активизации пациентов, улучшением параметров вентиляции, дыхательной механики и более ранним отключением от ИВЛ.

Применение метода селективной КЦГ в Казахстане подтвердило эффективность использования такого подхода и методики применения аппарата АТГ-01 в терапии ишемического инсульта [161]. В выводах данного исследования было отмечено, что применение методики КЦГ для достижения общей и локальной церебральной гипотермии является высокоэффективной терапевтической стратегией. Она позволяет существенно снизить неврологический дефицит, повысить уровень сознания у пациентов, обеспечить быструю стабилизацию гемодинамики и эффективно справиться с лихорадкой. Более того, применение данной методики позволяет сократить пребывание пациентов в реанимационном отделении на 1-2 койко-дня в среднем. Это приводит к сокращению расходов, связанных с продолжительным пребыванием пациентов в реанимации. Также следует отметить, что выживаемость пациентов с тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу повышается на 20% при использовании гипотермии по сравнению с пациентами, имеющими аналогичную тяжесть состояния, у которых эта методика не применялась.

К очевидным преимуществам селективного понижения температуры мозга следует отнести отсутствие необходимости проведения седации, что позволяет исключить или уменьшить конфликт эффектов применяемых лекарственных средств с механизмами развития гипотермического ПК. Применение КЦГ позволяет удерживать тепловой баланс организма в безопасных пределах, вызывая значимое снижение температуры в КБП. Температура тела даже при длительных сеансах охлаждения может быть поддержана в пределах нормотермии или очень мягкой гипотермии. В свою очередь, это может позволить исключить еще один гипотетически возможный конфликт между триггерами ПК мозга и внутренних органов. Наконец, малозначимое влияние КЦГ на базальную температуру уменьшает риск развития инфекционных осложнений, а это может способствовать проявлению позитивных клинических результатов, включающих механизмы позднего гипотермического ПК нейронов. Гипотермия мозга, несмотря на локальность охлаждения, приводит к развитию расширенного спектра системных эффектов. В частности, в приведенных выше исследованиях у пациентов с инфарктом ГМ наблюдали особенности изменений центральной и церебральной гемодинамики, основного обмена, показателей гомеостаза при проведении КЦГ. В качестве важного наблюдения следует отметить, что вовремя начатая индукция гипотермии (первые сутки начало заболевания) снижает риски развития гиперпиретических состояний, обеспечивает поддержание нормотермии, а в случаях развития нейрогенной или инфекционной лихорадки позволяет эффективно их купировать.

При индукции КЦГ у пациентов с острой фокальной ишемией наблюдалось значительное снижение МОК, аналогичное здоровым лицам. К концу шестого часа процедуры МОК сократился с $4,83 \pm 0,65$ л/мин до $4,07 \pm 0,41$ л/мин, а через 24 часа достигал значений $4,00 \pm 0,32$ л/мин. После окончания охлаждения в течение 20-25 минут МОК возвращался к исходным данным при температуре тела $35,5-36,2$ °С. Также в начале гипотермии отмечалось снижение потребления O_2 , значения VO_2 понижалось на 16,05% от исходного $243,05 \pm 3,6$ мл/мин, а к концу суточного сеанса данные показатели возвращались к исходным значениям. На фоне охлаждения замедляются метаболические процессы, этому свидетельствует сни-

жение артериовенозной разницы по кислороду (AVO_2), также снижается сердечный выброс, за счет чего следом понижается и поступление кислорода, однако признаков тканевой гипоксии (роста лактатемии, снижения pVO_2) авторы не отмечают. Также не было статически значимого изменения показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Процедура гипотермии не приводила к заметным изменениям в водно-электролитном балансе и кислотно-основном состоянии. Гипотермическое воздействие приводит к перестройке метаболических процессов с подавлением процессов гиперкатаболизма, о чем свидетельствует понижение на 20-25% суточных потерь азота и показателей основного расхода энергии на 18%. Важно отметить, что после завершения сеанса гипотермии все эти показатели нормализовались до первоначальных значений. Снижение основного обмена на фоне гипотермии объясняется замедлением метаболических процессов в самой метаболически активной части ГМ — КБП, температура которой понижается до 5 °С. Это следует учитывать при назначении нутритивной поддержки пациентам. Уменьшение REE также может быть вызвано снижением метаболизма организма в целом. Известно, что сердечная мышца вносит не менее 10% в общий метаболизм организма человека, а головной мозг — около 20%. Совместное снижение их метаболизма может вызвать заметное снижение REE.

Интересен факт, что КЦГ длительностью до четырех часов вызывала у здоровых лиц депрессию мозгового кровотока с уменьшением линейной скорости потока крови по УЗДГ, что кажется вполне закономерным. Однако у пациентов с ишемическим инсультом в первые сутки отмечалось снижение скорости кровотока в окклюдированном бассейне, а на фоне суточного сеанса гипотермии значительно возрастало с 33,4 см/сек до 59,5 см/сек соответственно [162]. Такого рода проявления могут быть связаны со снижением тонуса сосудов и общей депрессией центрального и церебрального кровотока. Увеличение линейной скорости кровотока, которое развивалось под влиянием понижения температуры мозга у пациентов с инсультом, вряд ли можно объяснить только с позиций развития спазма сосудов в связи с повышением их тонуса. Крайне низкая линейная скорость кро-

вотока, наблюдаемая у пациентов с кардиоэмболическим или атеротромботическим типом инсульта, обусловлена затруднением потока крови в связи с препятствием или вазоспазмом. Нарастание систолической скорости кровотока при понижении церебральной температуры логичнее все же связать с улучшением церебральной перфузии, обусловленным снижением отека и понижением ВЧД, что является важным вкладом в развитие позитивных эффектов методики. Безусловно, данное явление должно быть более подробно изучено, в частности, с применением методов КТ-перфузии. При анализе особенностей регресса неврологического дефицита выявлено, что в первую очередь повышается уровень сознания, устанавливается контакт с пациентом, появляется артикуляция, восстанавливается речь. Далее улучшаются моторные функции, восстанавливаются функции черепно-мозговых нервов, уменьшаются координаторные нарушения.

Влияние КЦГ на положительную динамику оказалось особенно выраженным у пациентов, у которых в прошлом была обнаружена цереброваскулярная болезнь, а острое нарушение мозгового кровообращения развилось в результате атеротромботического процесса. В то же время у пациентов с внезапно возникшим нарушением мозгового кровообращения, вызванным кардиоэмболическим типом, наблюдался более медленный ответ на гипотермию, а результативность терапии у них была ниже по показателям летальности и неврологического статуса. Эти различия в большой степени, возможно, связаны с реакциями ишемического ПК и большей «готовностью» нейронов к ишемическим воздействиям.

В практике ограниченно применяли КЦГ при субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияниях (28 пациентов). Так же как и при острой фокальной ишемии, были отмечены эффекты стабилизации гемодинамики, успешно купировалась лихорадка, повышался уровень сознания. В сравнении со среднестатистическими данными летальности при внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияниях применение КЦГ позволило несколько снизить этот показатель, но в значительно меньшей степени, чем при ишемических инсультах. Несмотря на сравнительно небольшой опыт применения КЦГ у пациентов данной категории, кажется оправданным его применение и при геморрагических церебральных ката-

строфах, учитывая позитивное влияние на состояние пациентов и отсутствие каких-либо побочных эффектов и осложнений. Очевидно, что для повышения эффективности КЦГ при геморрагических инсультах требуется проведение масштабных исследований и уточнение методических аспектов охлаждения в части повышения мощности отведения теплоты, увеличения длительности сеанса охлаждения, коррекции фармакотерапии.

Сравнительно небольшой опыт применения КЦГ при тяжелой закрытой ЧМТ (32 пациента) также показал перспективность применения метода. У всех пациентов развивалась лихорадка с базальной температурой выше 38 °С. Под влиянием двадцатичетырехчасовой процедуры КЦГ понижалась температура тела до нормальных значений, стабилизировалась гемодинамика, снижался лактат крови и уменьшался ацидоз, понижался уровень глюкозы в плазме и уровень нейрон-специфического белка S-100. Достоверно повышались показатели по Шкале комы Глазго (ШКГ), свидетельствуя о нарастании уровня сознания. В целом применение КЦГ позволяло улучшить состояние пациентов с травмой мозга, однако достоверно судить об уменьшении смертности и улучшении функционального исхода на основании только этих данных не представляется возможным.

В процессе проведения клинических исследований однократный сеанс КЦГ длительностью 24 часа применили у 35 пациентов после остановки сердца. Остановка сердца была вызвана разными причинами: острой массивной кровопотерей, острой дыхательной недостаточностью, кардиогенным шоком при инфаркте миокарда. В период наблюдения до 30 дней после остановки сердца выжило 16 пациентов (45,7%). Из них 1 пациент — без неврологического дефицита, 6 — с незначительным дефицитом (6-8 баллов по NIHSS) и 9 с сохранением выраженного неврологического дефицита (NIHSS — 10-14 баллов). Общая летальность в стационаре оказалась ниже среднестатистических данных летальности у пациентов, которым КЦГ не применяли [163].

Существенно, что специфических для общей гипотермии побочных эффектов и осложнений при КЦГ не возникло ни в одном случае у всех описанных категорий пациентов. Более того, число инфекционно-септических

осложнений основного заболевания уменьшилось за счет уменьшения числа пневмоний. Данное обстоятельство можно связать с нарастанием уровня сознания пациентов под влиянием КЦГ, повышением подвижности и увеличением альвеолярной вентиляции. Клинический опыт и многочисленные результаты исследований, демонстрирующих молекулярные механизмы реализации эффектов КЦГ, а также концепция о гипотермическом ПК позволяют предположить, что селективная церебральная гипотермия окажется эффективной при различных церебральных поражениях ГМ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика доклинической и клинических групп исследований

Все процедуры были одобрены Этическим комитетом ФНКЦ РР, г. Москва, РФ протоколом № МО 01/18 от 12.07.2018 г. Все участники или их уполномоченные представители подписывали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после разъяснения целей и алгоритма проведения исследования, а также информирование обо всех используемых клинических методах, возможных последствиях и осложнениях, проводимых в рамках данного исследования. Если пациент в силу тяжести состояния не мог самостоятельно дать информированное согласие или у него не было законного представителя, который мог бы дать согласие либо отказаться, решение о проведении исследования принималось консилиумом врачей.

В данное исследование включены 20 здоровых лиц и 111 пациентов с последствием тяжелых очаговых поражений ГМ с хроническим нарушением уровня сознания (ишемический или геморрагический инсульт, ЧМТ) не ранее 30 дней и не позднее 60 дней с момента события, проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации.

Критерии включения здоровых лиц: возраст не менее 18 лет и более 80 лет, исходная температура в аксиллярной области 36,0-37,0 °С, информированное согласие на суточное исследование температуры и двухчасовой сеанс СКЦГ.

Критерии невключения здоровых лиц: психоэмоциональное расстройство, стресс, любая принимаемая фармакотерапия, анамнез ЧМТ, воспалительные процессы и соматические заболевания.

Критерии исключения здоровых лиц: индивидуальная непереносимость процедуры СКЦГ, возникновение острого заболевания.

Критерии включения пациентов: давность заболевания от 30 до 60 дней, наличие очагового повреждения головного мозга, оценка по шкале CRS-R ≤ 13 баллов.

Критерии невключения пациентов: аноксическое повреждение с обширным диффузным повреждением коры головного мозга, жизнеугрожающие аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия, гемодинамически значимый пароксизм фибрилляции предсердий), острые инфекционные заболевания, сепсис, температура тела $<35\text{ }^{\circ}\text{C}$, возраст <18 или >80 лет.

Критерии исключения пациентов: нежелание пациента или его законного представителя продолжать исследование, непереносимость при проведении процедуры СКЦГ, развитие острых заболеваний в ходе исследования, требующих дополнительного лечения и приостановки реабилитационных мероприятий.

Сформированы следующие этапы и группы исследования:

I) Доклинический этап: исследование проводилось у здоровых лиц.

II) Клинический этап и постклинический контроль: исследования проводили у пациентов с очаговыми повреждениями головного мозга, больных с хроническим нарушением сознания в период от момента поступления в ОРИТ и до выписки, а также в периоде отдаленных последствий (на третьем мес. от начала заболевания). Пациенты распределялись по двум группам, в каждой группе выделены 2 подгруппы (а — основная группа и б — группа сравнения):

основная группа 1а — проспективная группа. Пациенты с последствием очаговых повреждений головного мозга с уровнем сознания по шкале выхода из комы CRS-R от 7-13б (СМС — состояние минимального сознания), которым наряду со стандартной медикаментозной терапией, реабилитацией проводили курс, включающий 10-14 сеансов СКЦГ.

Группа сравнения 1б — проспективная группа. Пациенты с последствием очаговых повреждений головного мозга с уровнем сознания по шкале выхода из комы CRS-R от 7-13б (СМС), которым проводили стандартную медикаментозную терапию, реабилитацию без сеансов СКЦГ.

Основная группа 2а — проспективная группа. Пациенты с последствием очаговых повреждений головного мозга с уровнем сознания по шкале выхода из комы CRS-R от 6 и менее баллов (ВС — вегетативное состояние), которым наряду

со стандартной фармакотерапией, реабилитацией проводили курс, включающий 10-14 сеансов СКЦГ.

Группа сравнения 2б — проспективная группа. Пациенты с последствием очаговых повреждений головного мозга с уровнем сознания по шкале выхода из комы CRS-R от 6 и менее баллов (BC), которым проводили стандартную фармакотерапию, реабилитацию без сеансов СКЦГ.

Доклинический этап

Данный этап проводился на здоровых лицах на кафедре патологической физиологии и кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации МИ РУДН. Принимали участие 20 здоровых лиц (женщин — 11, мужчин — 9, средний возраст составил 29,3 лет). Исследовали температуру КБП, проводили оценку циркадианных ритмов температуры КБП и тела в течение 52 часов, изучали влияние СКЦГ на уровень основного обмена и определяли относительные границы нормы биологических маркеров повреждения и регенерации центральной нервной системы (ЦНС).

Клинический этап

1-й этап

Исследование проводили пациентам, поступившим в отделение реанимации ФНКЦ РР с хроническим нарушением сознания не ранее 30 дней и не позднее 60 дней с момента церебрального повреждения с уровнем сознания по шкале выхода из комы CRS-R не более 13 баллов. Всего в исследование было включено 33 пациента (12 мужчин, 11 женщин, средний возраст составил 49,4 лет). Все пациенты были рандомизированы по двум группам: 1 — пациенты в BC, уровень сознания по CRS-R менее 6 баллов, и пациенты в СМС с уровнем сознания по CRS-R более 6 баллов и менее или равно 13 баллам. Всем пациентам проводили исследование температурного баланса ГМ, оценку суточных ритмов церебральной температуры (двухсуточное исследование с помощью РМТ каждые 4 ч в проекции лобных областей), оценку влияния СКЦГ на основной обмен, оценку уровня биологических маркеров повреждения и регенерации центральной нервной системы.

2-й этап

Исследование проводили пациентам, поступившим в ФНКЦ РР в отделение реанимации с хроническим уровнем сознания после очаговых повреждений головного мозга не ранее 30 дней и не позднее 60 дней с момента церебрального повреждения. Всего в исследование было включено 111 пациентов с ХНС (ВС и СМС). Пациенты были рандомизированы по двум группам. Пациентам проводили оценку уровня сознания с использованием шкалы CRS-R, измеряли температуру КБП и температуру тела (ТТ, аксиальная температура), выполняли принятые в ФНКЦ РР стандартные клинические, лабораторные и инструментальные обследования и определяли уровень биологических маркеров повреждения и регенерации ЦНС в сыворотке крови. Далее пациенты, соответствующие критериям включения, распределялись по группам с использованием «метода конвертов», формируя основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). В основную группу ОГ вошли 60 пациентов и были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу основной группы (ОГ1) вошли 39 пациентов в ВС (по шкале CRS-R < 6 баллов) (мужчин — 24, средний возраст = $43,3 \pm 3,4$ г; женщин — 15, средний возраст = $36,7 \pm 4,4$ г). Во вторую подгруппу основной группы (ОГ2) вошел 21 пациент в СМС «минус» (по шкале CRS-R 7-13 баллов) (мужчин — 14, средний возраст = $47,5 \pm 3,2$; женщин — 7, средний возраст = $44,6 \pm 7,7$). В группу сравнения вошел 51 пациент, они тоже были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа (ГС1) — 32 пациента в ВС (мужчин — 12, средний возраст = $44,1 \pm 4,1$; женщин — 20, средний возраст = $46,9 \pm 3,2$) и 2 подгруппа (ГС2) — 19 пациентов в СМС «минус», куда вошли 19 пациентов (мужчин — 9, средний возраст = $49,2 \pm 3,0$; женщин — 10, средний возраст = $56,1 \pm 3,5$). Схема клинического исследования представлена на Рисунке 1. Всем пациентам групп ОГ и ГС назначалась стандартная нейропротекторная фармакотерапия в соответствии со стандартами лечения Минздрава РФ и базовыми стандартными реабилитационными мероприятиями по регламенту ФНКЦ РР. Пациентам подгруппы ОГ, помимо стандартной фармакотерапии и базовых реабилитационных мероприятий, проводили 10 ежедневных сеансов СКЦГ длительностью 2 ч. На 14-й день пациентам обеих групп проводили полное обследование,

включая повторные анализы биологических маркеров повреждения и регенерации ЦНС. Результаты фиксировали на первые и четырнадцатые сутки, летальность — на 30-й день наблюдения.

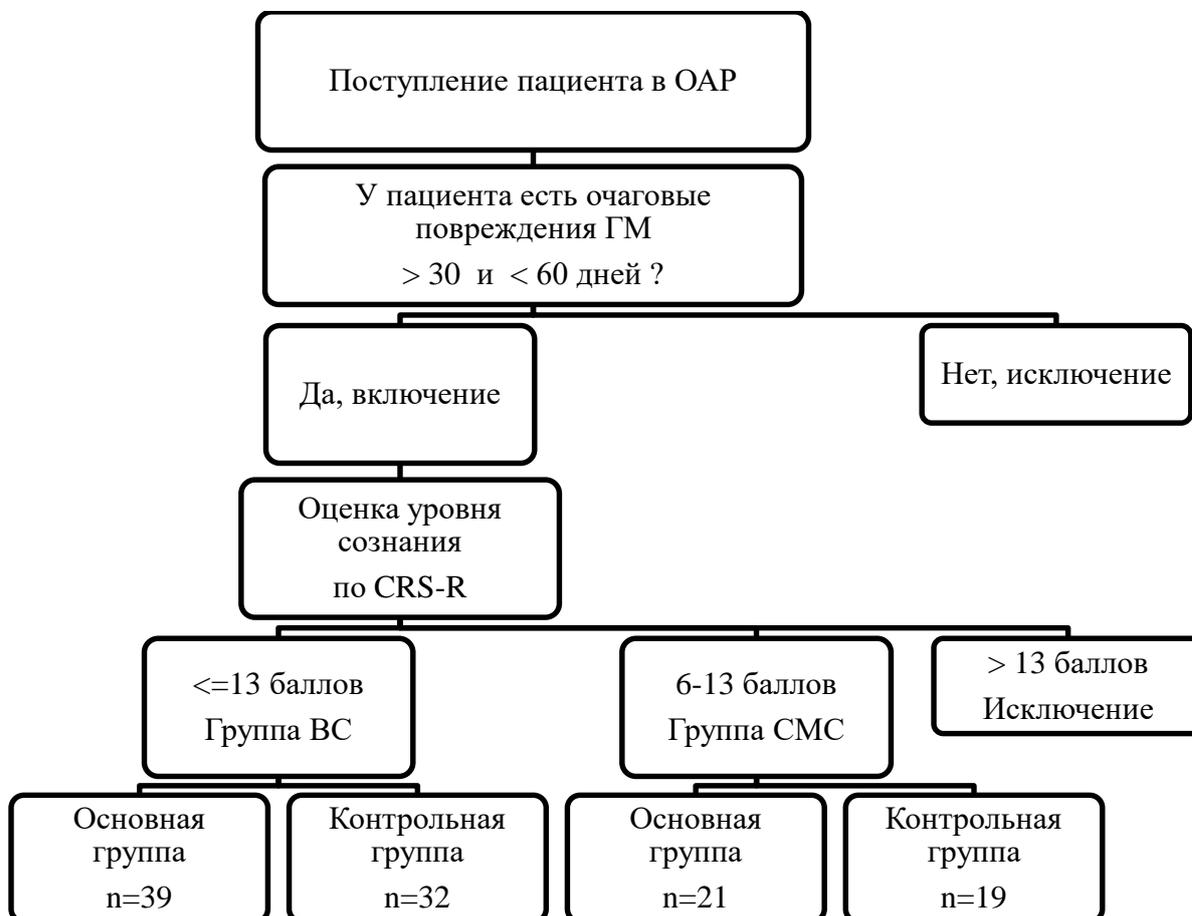


Рисунок 1 — Схема клинического исследования

2.2 Методики исследования

2.2.1 Методика неинвазивной радиотермометрии (РТМ) головного мозга

Температуру КБП измеряли аппаратом для радиотермометрии (РТМ-01-РЭС, ООО, РЭС, Диагностика, Россия) (Рисунок 2) путем регистрации мощности собственно электромагнитного излучения тканей мозга в микроволновом диапазоне (3–4 ГГц). Точность измерения прибором составляет $\pm 0,2$ °С по сравнению с имплантированными термодатчиками, а глубина измерения температуры тканей

достигает 5-7 см. Встроенная антенна ($d=30$ мм) улавливает электромагнитные излучения в объеме ткани от 1500 до 1800 мм³, а расчетные значения температуры соответствуют усредненной температуре во всем объеме. Измерение температуры производится путем плотного прижатия данной антенны к поверхности кожи, в проекции области органа в течение 5 сек. Далее на экране высвечиваются показатели °С. Для получения термокарт распределения внутренней температуры на нужной глубине положение антенны можно последовательно изменять в нескольких точках по заданному алгоритму. В состав диагностического комплекса входят: антенна, блок обработки информации, персональный ноутбук и пакет программ.

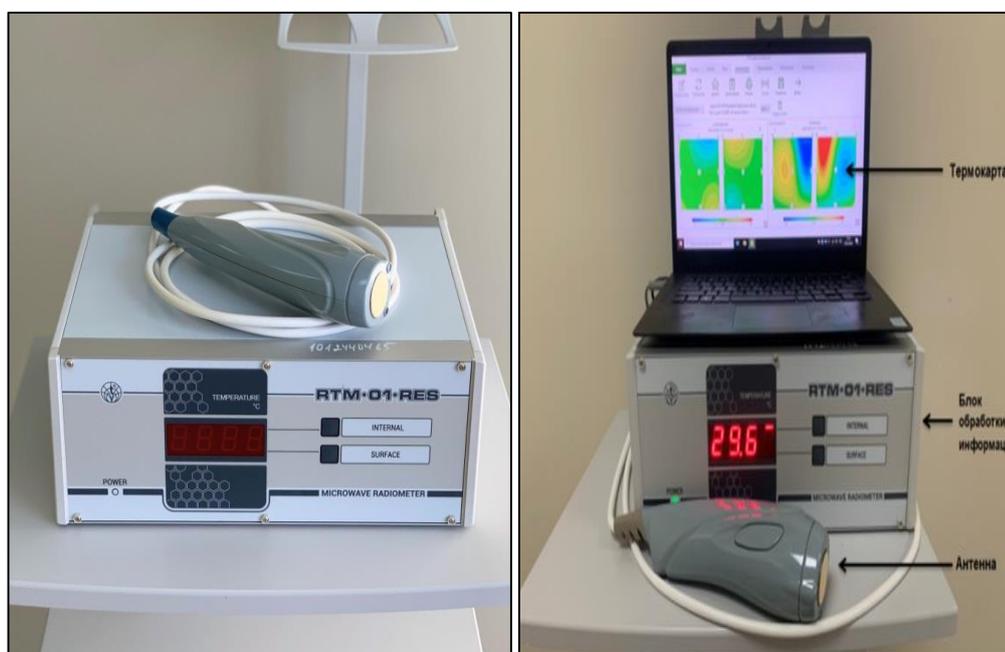


Рисунок 2 — Аппарат для радиотермометрии «РТМ-01-РЭС»

Процедура установки и подготовка оборудования к измерению

Перед применением прибор включали и прогревали в течение 30-40 мин, чтобы антенна адаптировалась к окружающей среде и устранила температурные или электромагнитные помехи (рекомендации производителя). Далее антенна плотно прикладывалась к ладони у основания одного пальца оператора, и производилось измерение. Если температура показаний была в диапазоне 30-35 °С, то

считалось, что первый контрольный тест пройден. Вторая контрольная точка соответствовала измерению на левой или правой стороне шеи оператора на высоте 5 см от ключицы (Рисунок 3). Контрольный тест считался пройденным при температуре от 32-36 °С. После чего проверка оборудования считалась полностью завершенной, а прибор — готовым к эксплуатации.



Рисунок 3 — Процедура проверки аппарата (1 и 2 точка контроля)

Процедура измерения температуры головного мозга

Для измерения церебральной температуры устанавливалась антенна диаметром 32 мм в области проекции стандартных 18 точек (9 симметричных областей в каждом полушарии). Для получения точного измерения внутренней температуры необходимо было плотно приложить рабочую поверхность антенны к исследуемому участку кожи, который заранее был подготовлен, чтобы на нем не было пота либо других возможных жидкостей, которые могли бы мешать измерению и вызывать помехи (Рисунок 4). Температурные данные расценивались как артефактные, если они были ниже 32 °С или выше 42 °С. Такие данные перепроверяли, производили трехкратный замер температуры в тех же точках, где были получены артефактные данные, и фиксировали усредненные значения. Таким образом, полученные данные температуры в 18 точках позволяли составить термокарту и давали представление о температурном балансе практически всей поверхности КБП.



Рисунок 4 — Процедура измерения температуры головного мозга в 18 стандартных точках

Процедура измерения температуры головного мозга для исследования циркадных ритмов

Для измерения температуры КБП устанавливалась антенна диаметром 32 мм в области проекции лобных долей правого и левого полушария (Рисунок 5). Замер производился каждые 4 часа в течение двух последовательных дней, начиная с 08:00 утра на первый день и заканчивая 08:00 на третий сутки. В общей сложности было произведено 13 замеров (52 ч) с интервалом в 4 часа. Таким образом, полученные данные температуры в двух симметричных точках позволяли отследить циркадную ритмичность температуры головного мозга.



Рисунок 5 — Процедура измерения температуры ГМ при исследовании циркадных ритмов

2.2.2 Методика селективной краниocereбральной гипотермии (СКЦГ)

Селективную краниocereбральную гипотермию (СКЦГ) осуществляли при помощи специального аппарата для терапевтической гипотермии «АТГ-01» (Концерн «Калашников», Россия) (Рисунок 6).

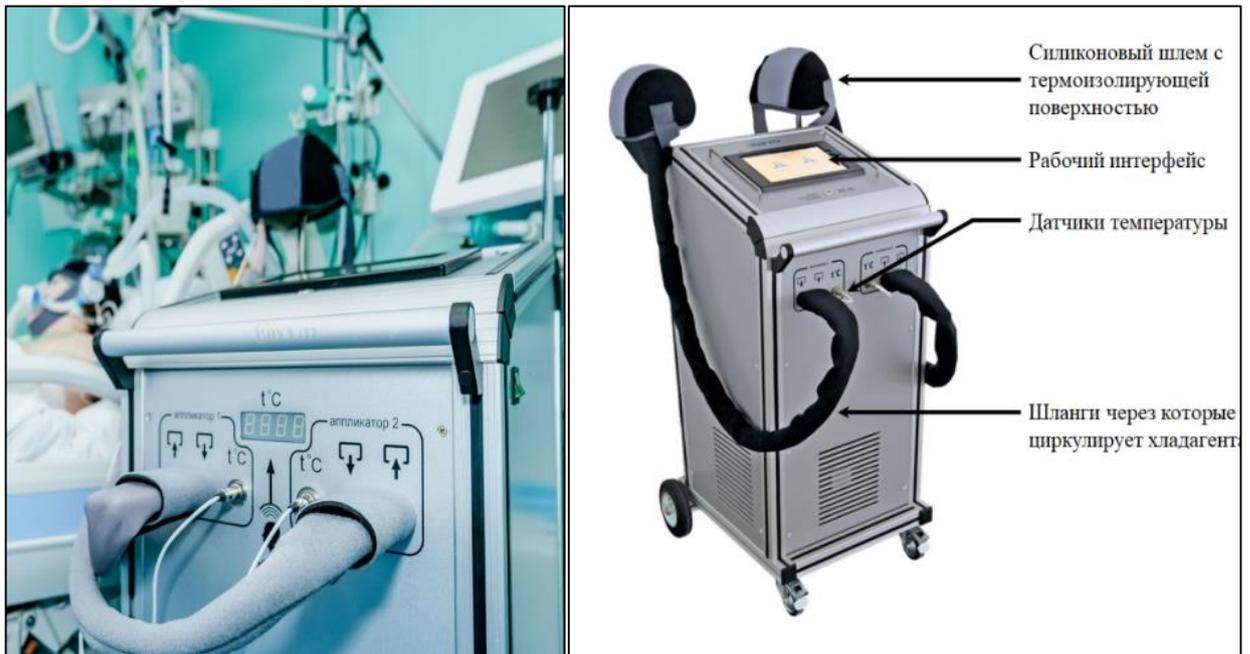


Рисунок 6 — Аппарат для краниocereбральной гипотермии «АТГ-01»

Процедура установки, подготовка оборудования и проведение СКЦГ

Перед началом процедуры проверяли уровень хладоносителя, далее запускали аппарат и ждали момента снижения температуры хладагента (пропиленгликоль) до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (30 мин) с помощью встроенного холодильного агрегата (350-450 Вт). На голову исследуемого надевали специальную пропитанную водой шапочку, а поверх нее — специальный силиконовый шлем с термоизолирующей поверхностью, присоединенный к аппарату «АТГ-01». Датчики для контроля тимпанической температуры (T° тимп.) и температуры тела в аксиальной области (T° акс.) устанавливались соответственно местам назначения: в тимпаническую область и подмышечную. При запуске процедуры проводилась непрерывная циркуляция хладоносителя в шлеме для поддержания постоянной температуры в $5\text{ }^{\circ}\text{C}$

+/- 3 °С. С целью безопасности проведения процедуры система автоматизированного управления, выполненная на базе обратной связи за счет контроллера, была запрограммирована на увеличение температуры шлема на 5 °С при снижении T° тела до 35,0 °С с целью недопущения общей гипотермии. А также оператор каждые 30 минут проверял переносимость процедуры и контролировал отклонение в T° тела. По окончании 120-минутного сеанса регистрировали основные параметры (АД, ЧСС, SpO₂, T° тела в аксиальной и тимпанической областях) и снимали шлем.

2.2.3 Методика измерения основного обмена методом непрямой калориметрии

Общий обмен энергии исследовали методом непрямой калориметрии на аппарате Ultima series (MGC Diagnostics, США) (Рисунок 7).

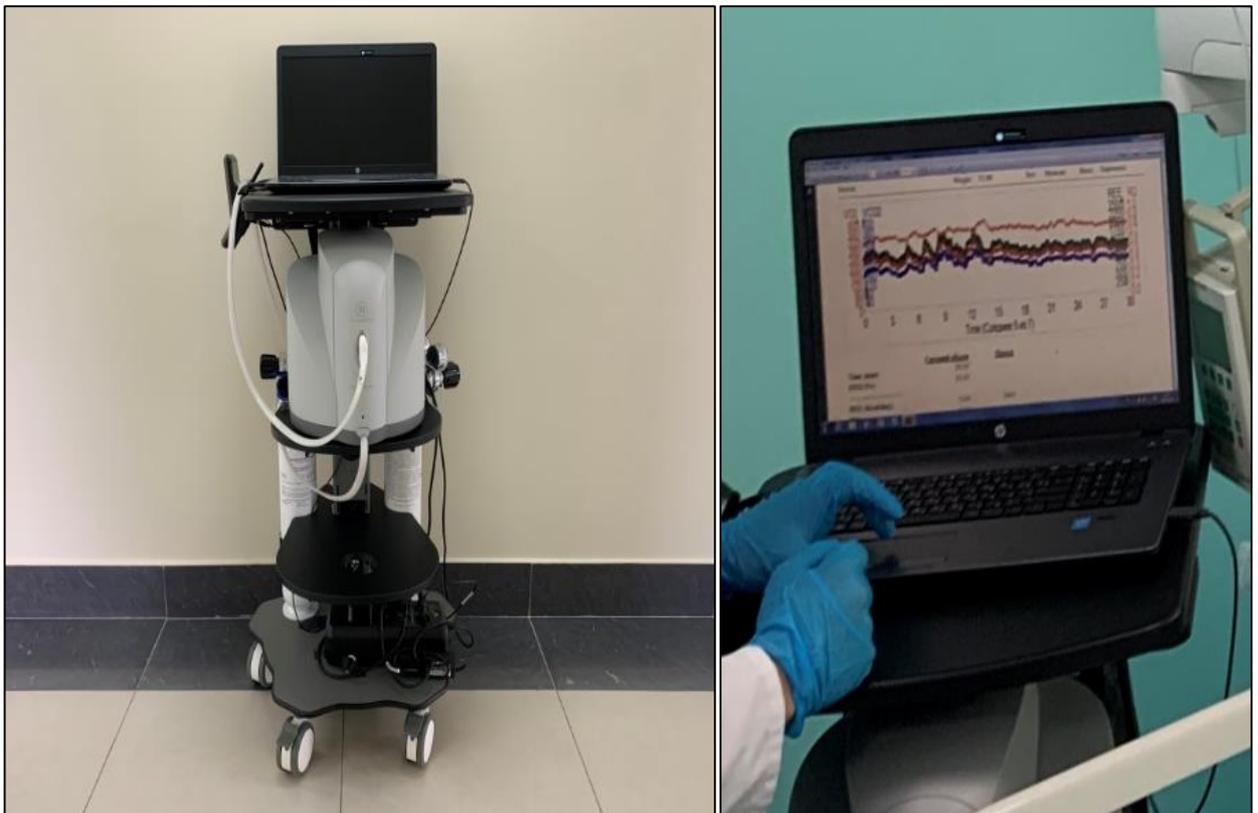


Рисунок 7 — Аппарат для проведения непрямой калориметрии

Процедура установки и подготовка оборудования к измерению

После включения аппарата проводилось прогревание его в течение 30 мин. Далее проводилась калибровка дыхательных объемов и газоанализаторов. Для здоровых лиц надевалась специальная маска, через которую подсоединяли контур метаболографа, для пациентов контур метаболографа подключался к контуру аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) между соединением эндотрахеальной трубки (ЭТТ) или трахеостомической трубки (ТСТ) после фильтра и проводилось измерение на протяжении не менее 30 минут (Рисунок 8).



А

Б

Рисунок 8 — Процедура проведения непрямой калориметрии:

А — на спонтанном дыхании; Б — на ИВЛ

2.2.4 Методика оценки влияния СКЦГ на основной обмен

Непосредственно перед процедурой СКЦГ проводилось измерение основного обмена на протяжении не менее чем 30 мин. Далее проводилась процедура СКЦГ в течение 120 мин, и за 15 мин до окончания сеанса охлаждения проводи-

лось повторное измерение основного обмена в течение не менее чем 30 мин (Рисунок 9). Основные данные по пациенту, полученные в ходе исследования (параметры и зарегистрированные температурные значения), вводили в интерфейсную программу прибора, которая автоматически осуществляла анализ полученных показателей с датчиков и воспроизводила результат с указанием расхода энергии в состоянии покоя в килокалориях (REE), а также респираторного коэффициента (respiratory quotient, RQ). Полученные данные последовательно переносили в программу Microsoft Excel (Microsoft Office Professional 2010) для создания базы данных в целях дальнейшей статистической обработки.



А

Б

Рисунок 9 — Методика проведения непрямой калориметрии на фоне СКЦГ:

А — на спонтанном дыхании; Б — на ИВЛ

2.3 Клинические методы исследования

Очаговые повреждения ГМ были подтверждены катamnестическими данными предыдущих госпитализаций, а также заключениями инструментальных, клинических и лабораторных исследований в ФНКЦ РР. При установлении очаго-

вых повреждений давностью не менее 30 дней и не более 60 дней пациента включали в исследование. Компьютерную томографию проводили на диагностическом аппарате «SOMATOM Perspective 64 (128)» (Siemens, Германия). За время госпитализации пациентов регулярно проводились различные лабораторные исследования: общеклинический анализ крови (DxH 800, Becton Coulter UniCel), биохимический анализ крови (AU-480, Becton Coulter США), гемостазиограмма (ACL TOP 300 Famyii, Instrumentation Laboratory, США), анализ КОС и газов артериальной и венозной крови (GEM Premier 3000, Instrumentation laboratory, США). В сыворотке крови определяли нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), белок S-100 общий ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), белки теплового (HSP — heat shock proteins: HSP60, HSP70, HSP90) и холодового шока (CSP — cold shock proteins: RBM3 (RNA-Binding Motif 3) и CIRB (Cold Inducible RNA Binding Protein)) методом ИФА (Awareness tech., США). Также проводилось непрерывное мультипараметрическое мониторирование: неинвазивное артериальное давление, ЭКГ, ЧСС, пульсоксиметрия на мониторе Dräger Infinity Delta.

Методика оценки уровня сознания у пациентов с ХНС

Уровень сознания оценивали по шкале Coma Recovery Scale-Revised. (CRS-R, 2004 — Таблица 1) с оценкой выраженности следующих функций: способности слуха, зрительных функций, подвижности и речевых функций, коммуникативных функций и уровня бодрствования. Процедура проводилась при участии опытных специалистов-неврологов со стажем работы более 5 лет.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 3 — внимание | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 — открывание глаз без стимуляции | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 — открывание глаз на стимуляцию | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 — бодрствование отсутствует | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Общая сумма баллов | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * означает выход из состояния минимального сознания | 'означает состояние минимального сознания | | | | | | | | | | | | | | | | |

2.4 Статистические методы

Для хранения и статистической обработки полученных данных использовалась программа MS Excel (пакет офисных приложений Microsoft Office 2018). Для анализа данные переносились в программу Statistica 10 (software inc. USA), IBM SPSS statistics. Распределение значений в каждой группе проверялось на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде абсолютных значений (частота %), среднего (стандартное отклонение) либо медианы (25-75-й процентиля) в зависимости от типа и распределения данных. Для оценки различия между малыми независимыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни, для оценки различий между двумя зависимыми выборками применяли критерий Вилкоксона. При определении корреляционной связи рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). При значениях $r < 0,3$ корреляционную связь считали слабой, $0,3-0,69$ — умеренной, $> 0,75$ — сильной. Значения $p < 0,05$ принимались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Доклинический этап

3.1.1 Исследование теплового баланса в норме у здоровых лиц, включенных в исследование на основании добровольного согласия

Последовательное измерение температуры в 9 симметричных областях (18 точек) проекций коры больших полушарий позволило построить определенные температурные карты (термокарты), отражающие распределение относительно «холодных» и «разогретых» участков ГМ с границами изотерм (Рисунок 10).

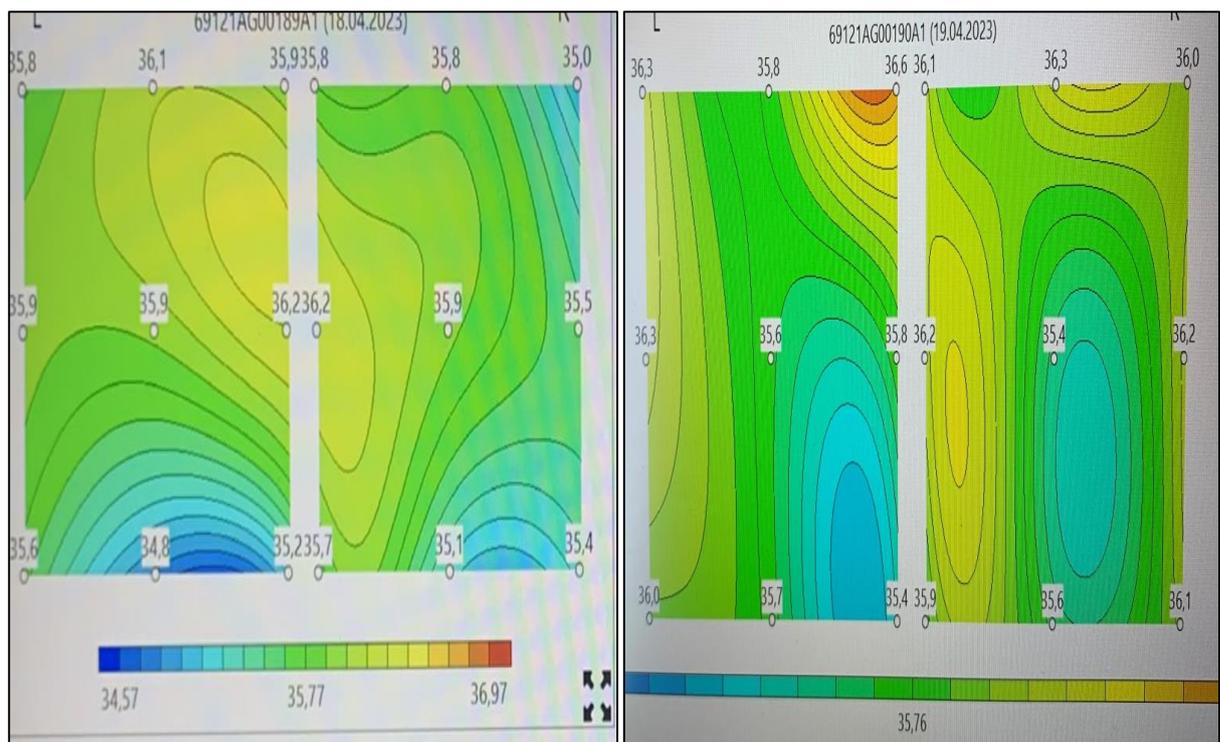


Рисунок 10 — Пример термокарт головного мозга у здоровых лиц

Измерения у здоровых лиц проводили после двадцатиминутного периода покоя. У здоровых лиц средняя температура в ЛП ($36,74 \pm 0,37$ °C) и ПП ($36,64 \pm 0,32$ °C) статистически не различалась. Топография наиболее «холодных» ($35,8-36,3$ °C) и относительно «разогретых» областей ($36,7-37,4$ °C) варьировалась

индивидуально и не имела определенной типичной локализации. Присутствовала тенденция к некоторому снижению температуры в лобных областях по сравнению с затылочными.

Полученные данные показывают, что температура головного мозга неоднородна и имеет свои предельные границы относительно холодных и разогретых областей, на основе которых формируется принцип термогетерогенности. Локализация относительно холодных областей может соответствовать областям ГМ, которые в момент измерения находились в состоянии относительного «покоя» и не имели повышенной электрической или метаболической активности, а относительно теплых — тем областям ГМ, которые имели повышенную электрическую и метаболическую активность и могли быть задействованы в активной умственной деятельности или других процессах, способствовавших повышенной теплопродукции тех участков ГМ, в которых определялась повышенная температура. Так, при исследовании температуры ГМ у здоровых лиц после активных переговоров, дебатов и заседаний отмечалось повышение температуры в области левой теменной доли, которая может соответствовать проекции центров, отвечающих за праксис.

3.1.2 Температурная гетерогенность головного мозга в норме

В условиях покоя и нормы головной мозг термогетерогенен. При физиологическом возбуждении всегда формируется выраженная в разной степени церебральная функциональная гетерогенность, которая находит свое отражение в усилении температурной гетерогенности, в основе чего лежат различия в интенсивности метаболизма и уровне фокальной церебральной перфузии. В основе термогетерогенности теплового центра лежат особенности метаболической активности внутренних органов, а также их гемодинамическая обеспеченность. Уровень общей температурной гетерогенности, как и церебральной, может нарастать при физических нагрузках, лихорадочных состояниях и различных патологических процессах. Для головного мозга характерна температурная гетерогенность, име-

ющая свои особенности, отличающие ее от температурной гетерогенности организма в целом.

Проведенный корреляционный анализ между 9 симметричными областями измерения температуры левого полушария (ЛП) и правого полушария (ПП) показал, что для здоровых лиц характерны положительные достоверные связи средней силы, а значения КК варьируются в пределах от 0,505 до 0,749 (Таблица 2).

Таблица 2 — Коэффициент корреляции между симметричными областями ЛП и ПП у здоровых лиц

| Точка измерения | КК |
|-----------------|-------------|
| 1 | 0,637±0,06* |
| 2 | 0,495±0,08* |
| 3 | 0,658±0,09* |
| 4 | 0,512±0,07* |
| 5 | 0,620±0,05* |
| 6 | 0,505±0,09* |
| 7 | 0,749±0,03* |
| 8 | 0,714±0,04* |
| 9 | 0,691±0,08* |

* Отмечены достоверные различия $p > 0,05$.

Для здоровых участников характерно равномерное распределение температуры по поверхности ГМ, свидетельствующее об умеренной температурной гетерогенности. Важно также отметить, что максимальная разница температуры между относительно «холодными» и «разогретыми» областями мозга у здоровых лиц не превышала 2,5 °С (ΔT), составив в среднем 2,1±0,2 °С (Таблица 3).

Таблица 3 — Температура КБП у здоровых лиц

| Значения | ЛП | ПП |
|-----------------------|--------------|---------------|
| Максимальные значения | 37,7 | 37,5 |
| Минимальные значения | 35,6 | 35,0 |
| Медиана (IQR) | 36,5 (±0,75) | 36,4 (±0,525) |
| ΔT | 2,1 | 2,5 |

Уровень термогетерогенности КБП может отражать характер функционального состояния центральных систем регуляции, и при тяжелых поражениях го-

ловного мозга вполне правомочно предположить, что происходит нарушение взаимосвязей между симметричными областями за счет морфологических изменений самих структур, которое может проявляться повышением или снижением температурной гетерогенности, формируя слабые или сильные межполушарные связи, отражающие степень функциональной гетерогенности. Действительно, для пациентов с хроническим нарушением сознания характерно снижение кортикального метаболизма, постепенное нарастание диффузной атрофии головного мозга, уменьшение его массы, формирование гидроцефалии. Снижение нейрональной активности, расстройства метаболизма и низкая гемодинамическая обеспеченность приводят к изменениям церебрального теплового баланса [164,165]. Последнее важно, поскольку температура в свою очередь влияет на состоятельность межнейронных взаимосвязей как здорового, так и поврежденного мозга.

3.1.3 Оценка циркадных ритмов температуры коры больших полушарий и температуры тела

Рассматривая головной мозг как часть теплового центра организма, имеющую свои особенности поддержания термостатического гомеостаза, можно полагать, что и ритмические колебания могут иметь свои особенности. В доступной литературе не удалось обнаружить работ, посвященных исследованию циркадных ритмов изменения температуры головного мозга у человека, что связано с методическими ограничениями — отсутствием неинвазивных средств измерения температуры мозга. С появлением РТМ-технологии, позволяющей неинвазивно проводить измерения температуры КБП, это препятствие было преодолено. Применение РТМ позволило выявить отчетливую суточную динамику изменений температуры в лобных отделах коры левого и правого полушария, отличающуюся от вариаций базальной температуры (Рисунок 11).

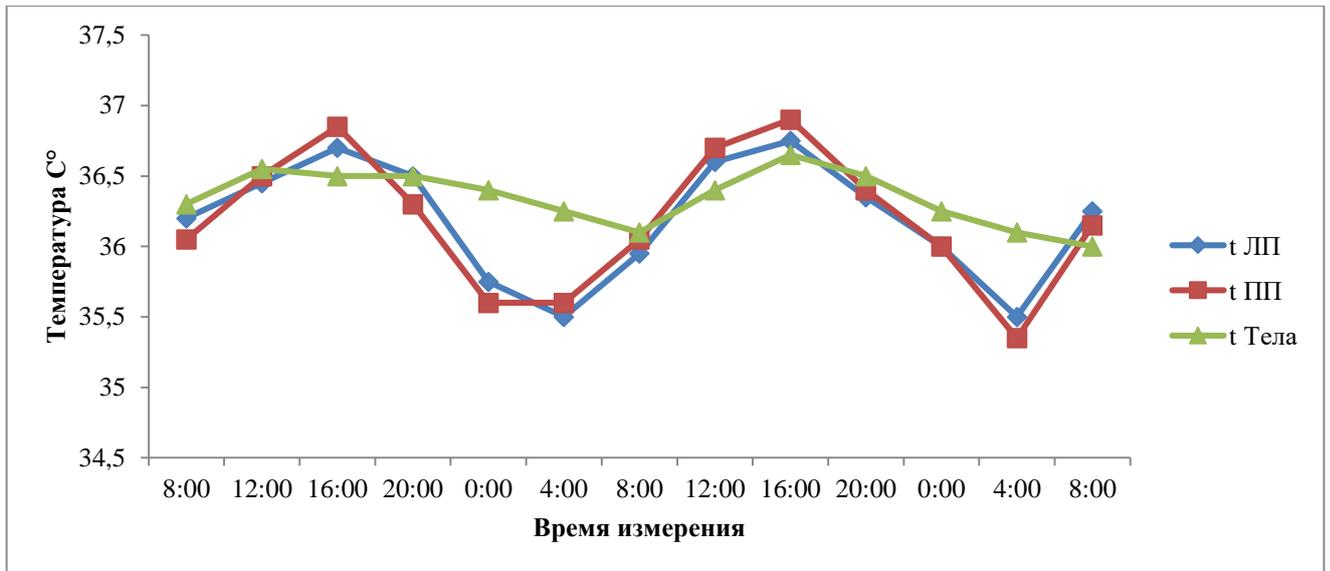


Рисунок 11 — Циркадные ритмы температуры КБП (ЛП и ПП) и температуры тела у здоровых лиц

Максимальные значения температуры в левом и правом полушарии были зарегистрированы в 1-е и 2-е сутки в 16:00 ч, минимальные значения температуры коры мозга — в 4:00 ч. Суточная динамика аксиальной температуры имела такую же тенденцию, что и температура мозга, отличаясь по амплитуде и периодичности: максимум в 1-е и 2-е сутки в 16:00 ч, минимум — в 4:00 ч. Мезор температуры левого полушария составлял 36,3 °С, правого — 36,2 °С, температуры тела — 36,3 °С (Таблица 4).

Таблица 4 — Температура КБП и температура тела у здоровых лиц, Ме (25%-75%)

| Время | Т левого полушария | | | Т правого полушария | | | Т тела | | |
|-------|--------------------|---------------|-----|---------------------|---------------|-----|--------|---------------|-----|
| | Ме | 25% | 75% | Ме | 25% | 75% | Ме | 25% | 75% |
| 8:00 | 36,22 | (35,63-36,88) | | 36,05 | (35,61-36,81) | | 36,32 | (36,05-36,52) | |
| 12:00 | 36,45 | (36,03-36,88) | | 36,51 | (36,03-36,88) | | 36,55 | (36,31-36,74) | |
| 16:00 | 36,74 | (36,23-37,28) | | 36,85 | (36,33-37,53) | | 36,51 | (36,23-36,83) | |
| 20:00 | 36,53 | (36,05-36,88) | | 36,34 | (36,03-36,68) | | 36,52 | (36,23-36,68) | |
| 0:00 | 35,75 | (35,53-36,21) | | 35,61 | (35,43-36,23) | | 36,42 | (35,93-36,51) | |
| 4:00 | 35,52 | (35,33-36,13) | | 35,61 | (35,32-35,81) | | 36,25 | (36,12-36,41) | |
| 8:00 | 35,95 | (35,42-36,23) | | 36,05 | (35,73-36,45) | | 36,11 | (36,01-36,33) | |
| 12:00 | 36,61 | (36,33-36,91) | | 36,73 | (36,23-37,08) | | 36,43 | (36,21-36,58) | |
| 16:00 | 36,75 | (36,22-37,43) | | 36,92 | (36,33-37,41) | | 36,65 | (36,33-37,03) | |
| 20:00 | 36,35 | (36,13-37,22) | | 36,43 | (36,11-37,15) | | 36,53 | (36,34-36,68) | |
| 0:00 | 36,01 | (35,61-36,68) | | 36,01 | (35,51-36,51) | | 36,25 | (36,02-36,48) | |

| | | | |
|------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 4:00 | 35,53 (35,23-35,88) | 35,35 (35,23-35,68) | 36,11 (35,93-36,28) |
| 8:00 | 36,25 (35,93-36,48) | 36,15 (35,74-36,61) | 36,03 (35,93-36,48) |

Периоды одного полного колебания температуры для обоих полушарий точно совпадали и строго соответствовали 24-часовому суточному ритму. Период колебания температуры тела оказался сдвинут на 4 часа. В 1-е сутки в 8:00 ч аксиальная температура составляла 36,50 °С и достигала наиболее близких к этому показателю значений к 12:00 ч следующих суток (36,50 °С), а в 8:00 ч на третьей сутки оказалась значимо ($p < 0,05$) ниже зарегистрированной в 8:00 ч в начале исследования (36,0 °С). В период акрофазы (16:00 ч) температура обоих полушарий и аксиальная температура статистически не различались, тогда как в период батифазы (4:00 ч) температура полушарий оказалась значимо ниже температуры тела ($p < 0,05$). Максимальная амплитуда колебаний температуры левого полушария составляла 1,1-1,2 °С, правого — 1,2-1,4 °С, температуры тела — 0,4-0,7 °С. При проведении корреляционного анализа были выявлены сильные достоверные положительные связи между вариациями температуры левого и правого полушария в течение суток ($r = 0,899$) (Рисунок 12), тогда как связи между изменениями температуры левого и правого полушария и базальной температуры оказались средней силы ($r = 0,446$ и $r = 0,425$ соответственно) (Рисунок 13, Рисунок 14).

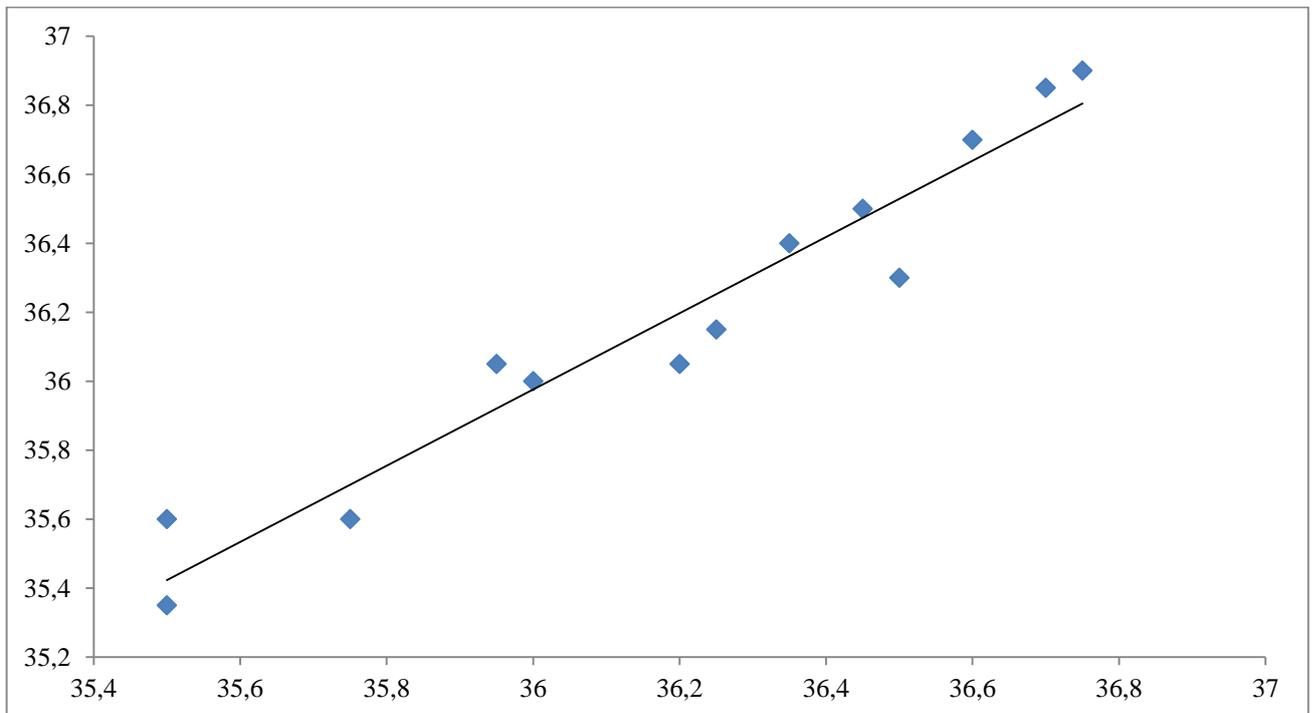


Рисунок 12 — График корреляции температуры между ЛП и ПП у здоровых лиц ($r = 0,899$)

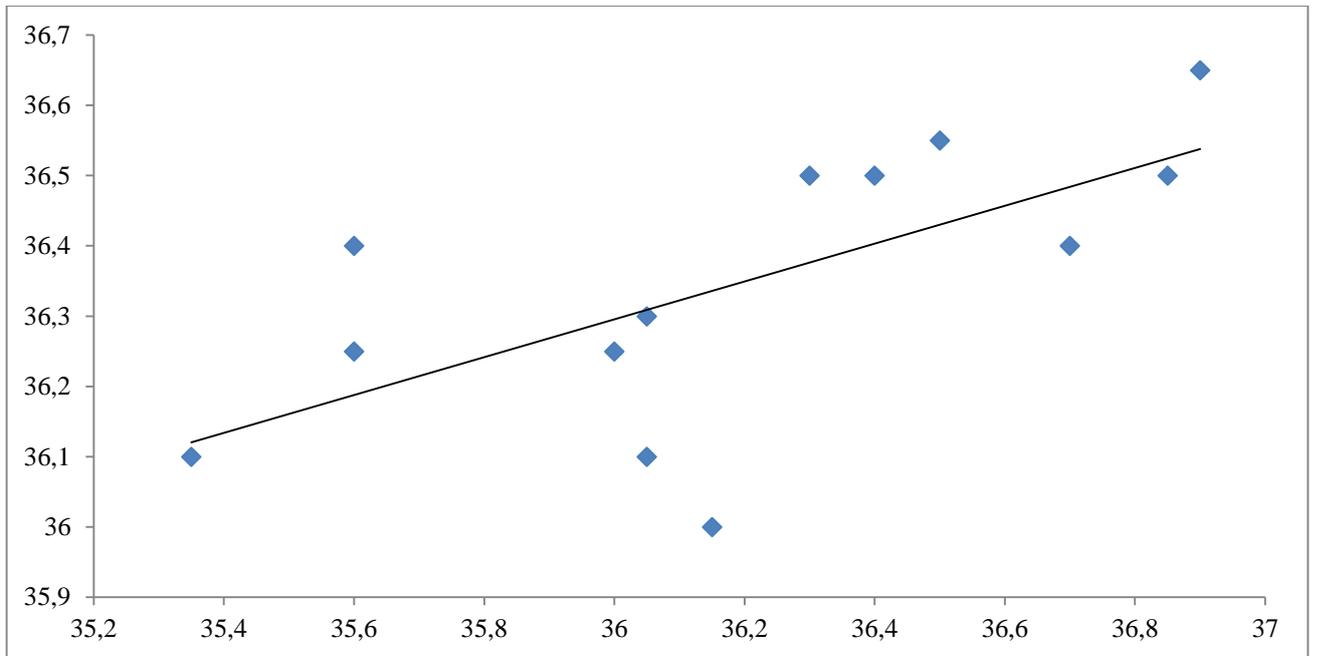


Рисунок 13 — График корреляции температуры между ПП и ТТ у здоровых лиц
($r=0,425$)

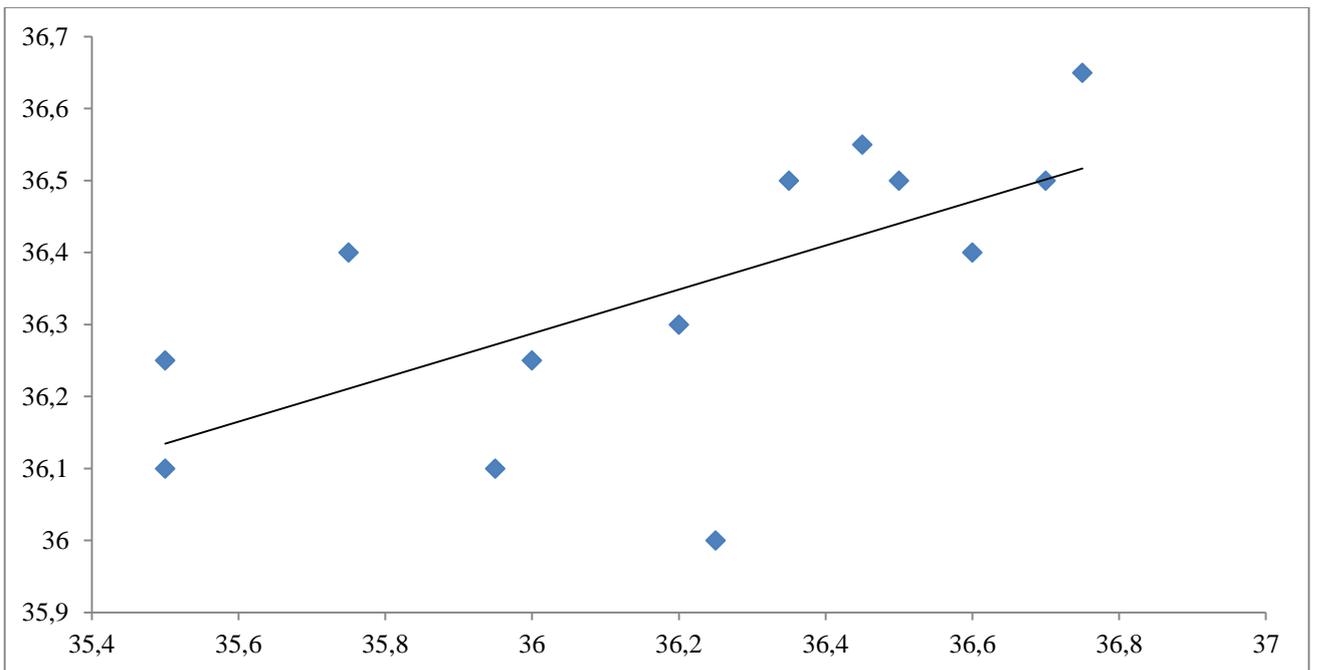


Рисунок 14 — График корреляции температуры между ЛП и ТТ у здоровых лиц
($r=0,446$)

Полученные результаты позволяют выделить определенные различия циркадианных ритмов температуры головного мозга и базальной температуры (Рисунок 15). В частности, температура в левом и правом полушарии строго соот-

ветствовала 24-часовому циклу, тогда как базальная температура была не так четко синхронизирована с суточным ритмом. В период батифазы температура коры мозга значительно снижалась и оказывалась ниже температуры тела.

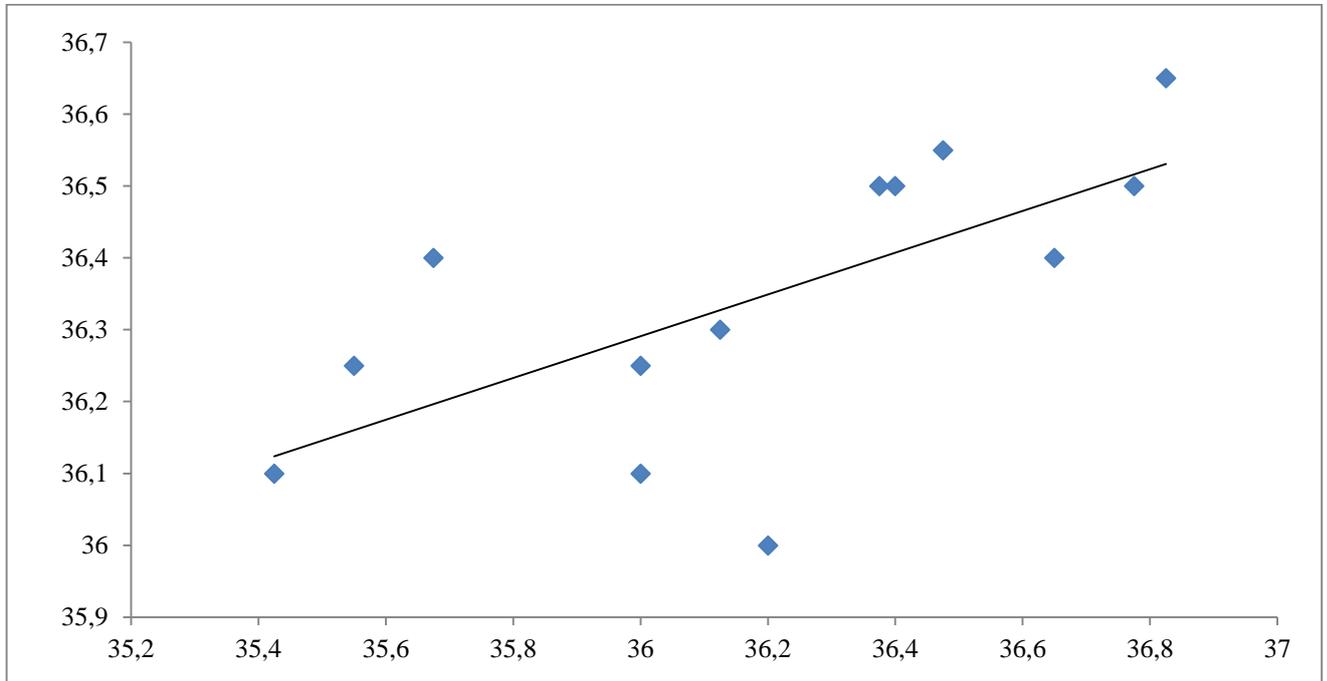


Рисунок 15 — График корреляции температур между ГМ и ТТ у здоровых лиц ($r=0,663$)

3.1.4 Оценка влияния краниocereбральной гипотермии на температуру тела, температуру головного мозга, уровень основного обмена на фоне проводимого двухчасового сеанса СКЦГ

Оценка влияния СКЦГ на изменение температуры тела

В группе здоровых лиц двухчасовой сеанс СКЦГ не показал достоверное изменение температуры тела, составив $36,5 \pm 0,575$ до СКЦГ и $36,45 \pm 0,675$ после сеанса СКЦГ, по сравнению с контрольной группой, где участникам сеанс СКЦГ не проводился ($p > 0,5$), составив $36,65 \pm 0,275$ в начале измерения и $36,6 \pm 0,2$ через 2 ч. (Таблица 5).

Таблица 5 — Сравнительная таблица температуры тела здоровых лиц до и после СКЦГ с контрольной группой

| Участник | Здоровые лица | | Группа контроля | |
|----------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| | Т тела до СКЦГ | Т тела после СКЦГ | Т тела без СКЦГ | Т тела без СКЦГ через 2 ч |
| 1 | 36,2 | 36,1 | 36,5 | 36,6 |
| 2 | 35,8 | 36,0 | 36,7 | 36,6 |
| 3 | 35,5 | 35,7 | 36,6 | 36,7 |
| 4 | 36,3 | 36,4 | 36,4 | 36,5 |
| 5 | 36,1 | 36,0 | 36,5 | 36,5 |
| 6 | 35,9 | 36,0 | 36,8 | 36,8 |
| 7 | 36,9 | 36,7 | 36,9 | 36,8 |
| 8 | 36,1 | 35,8 | 36,5 | 36,4 |
| 9 | 36,7 | 36,5 | 36,7 | 36,7 |
| 10 | 36,7 | 36,7 | 36,7 | 36,6 |
| 11 | 36,9 | 36,8 | 36,9 | 36,8 |
| 12 | 36,5 | 36,3 | 36,5 | 36,5 |
| 13 | 36,4 | 36,5 | 36,4 | 36,5 |
| 14 | 36,7 | 36,5 | 36,7 | 36,7 |
| 15 | 36,3 | 36,7 | 36,8 | 36,8 |
| 16 | 36,5 | 36,4 | 36,5 | 36,4 |
| 17 | 36,8 | 36,8 | 36,8 | 36,7 |
| 18 | 36,7 | 36,7 | 36,7 | 36,6 |
| 19 | 36,5 | 36,4 | 36,3 | 36,4 |
| 20 | 36,6 | 36,6 | 36,4 | 36,5 |
| Me (25-75%) | 36,5 (36,125-36,702) | 36,45 (36,025-36,713) | 36,65 (36,5-36,775) | 36,6 (36,5-36,701) |

На Рисунке 16 и Рисунке 17 продемонстрирована динамика изменения температуры тела для каждого здорового участника в основной группе, где проводился сеанс СКЦГ, и в сравнительной группе без СКЦГ, где проводили измерение температуры тела у участников в начале исследования и через 2 часа. Отчетливо видно, что есть и понижение, и повышение температуры в обеих группах за двухчасовой промежуток, однако при проведении статистического анализа изменения оказались незначимыми и в первой, и во второй группе.

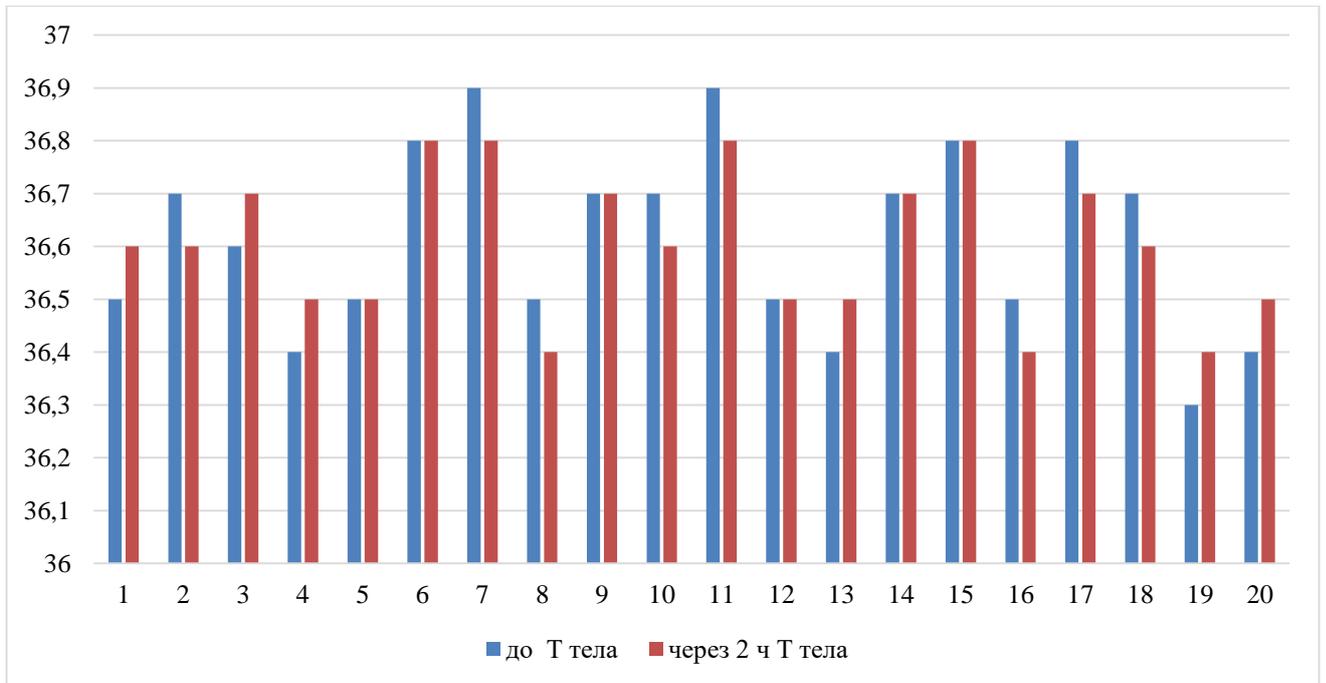


Рисунок 16 — График температуры тела контрольной группы (без сеанса СКЦГ) для каждого здорового лица ($r=0,885$)

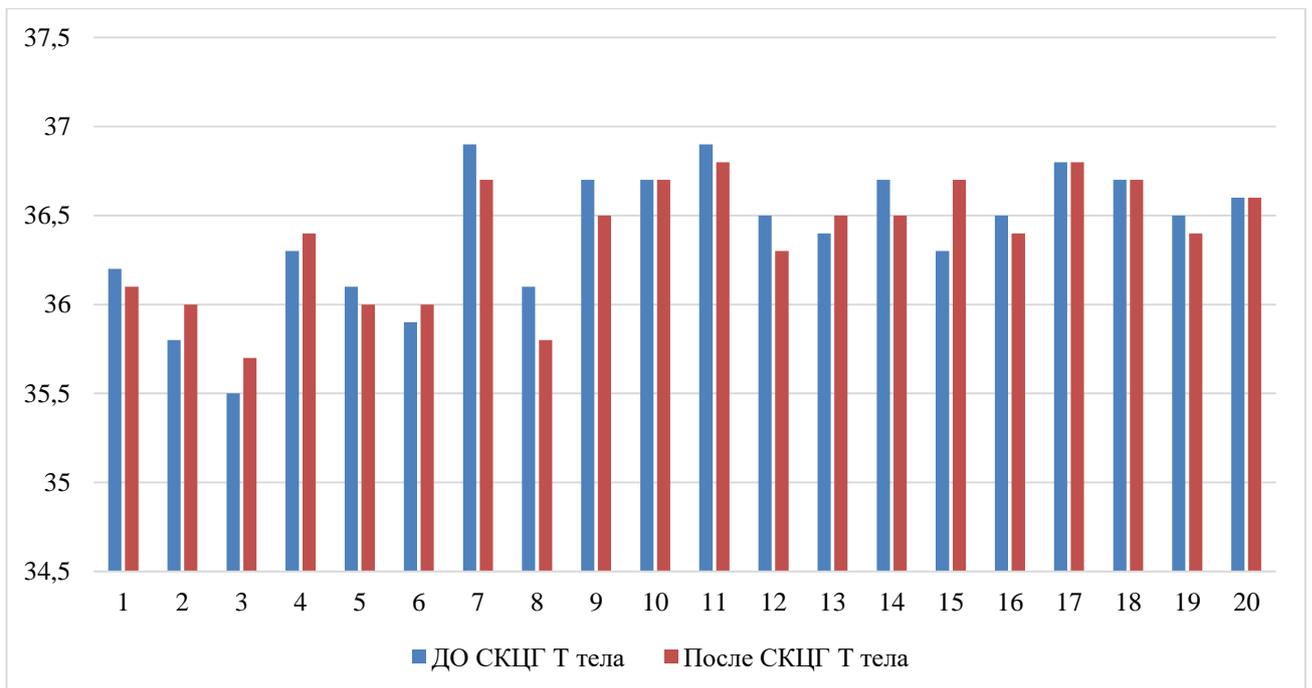


Рисунок 17 — График температуры тела до и после сеанса СКЦГ для каждого здорового лица ($r=0,893$)

Действительно, температура тела не может быть статичной величиной, так как процессы в организме непрерывны, и, в зависимости от их интенсивности, она

может повышаться либо понижаться, однако в состоянии покоя на протяжении двухчасового исследования и на фоне проведения процедуры СКЦГ статистической разницы не получено, тем самым показано, что двухчасовая процедура СКЦГ не влияет на изменение температуры тела.

Оценка влияния СКЦГ на изменение температуры КБП

Краниocereбральное охлаждение обеспечивало понижение температуры лобных отделов коры больших полушарий уже на 30-й минуте с $36,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $34,9\pm 0,41\text{ }^{\circ}\text{C}$ (для левого полушария) и до $34,7\pm 0,47\text{ }^{\circ}\text{C}$ (для правого полушария). К 120-й минуте температура в левом полушарии достигла $34,0\pm 0,40\text{ }^{\circ}\text{C}$, в правом — $33,3\pm 0,51\text{ }^{\circ}\text{C}$, понизившись соответственно на $2,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $3,1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 30 мин после завершения СКЦГ температура мозга оставалась пониженной на $0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Рисунок 18). Температура тела в течение всего периода охлаждения не претерпевала изменений и оставалась на уровне $36,4\text{--}36,7\text{ }^{\circ}\text{C}$.

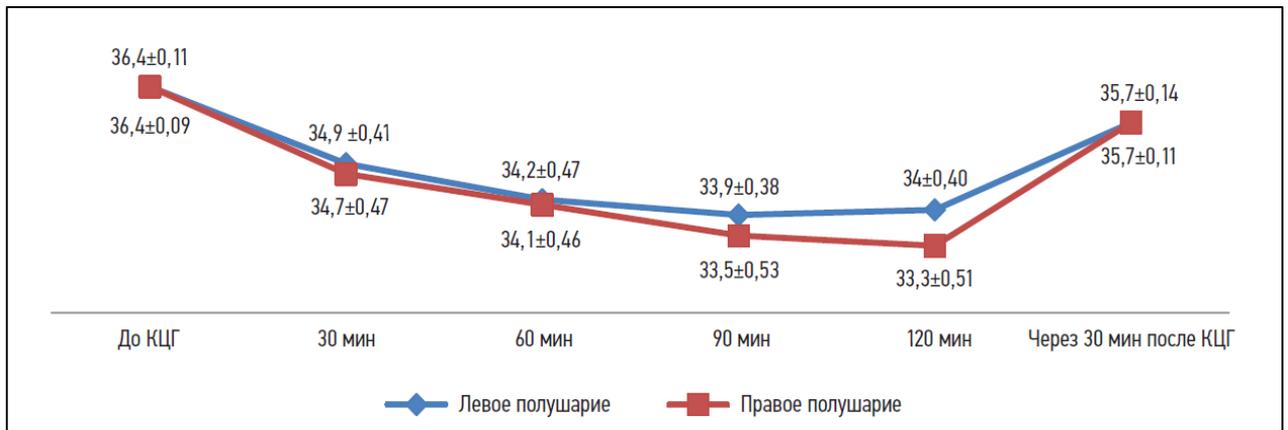


Рисунок 18 — Динамика изменения температуры КБП лобных отделов ЛП и ПП под влиянием процедуры СКЦГ

При сравнении в группе здоровых участников изменение температуры коры больших полушарий (КБП) после двухчасового сеанса СКЦГ обусловило статистически значимое снижение температуры в лобных областях ($p < 0,00001$) по сравнению с исходными значениями: на $3,4\pm 0,225\text{ }^{\circ}\text{C}$ в левом полушарии (ЛП) и на $3,3\pm 0,85\text{ }^{\circ}\text{C}$ — в правом полушарии (ПП), таким образом изменив ΔT на $1,01\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Таблица 6 — Температура КБП здоровых лиц до и после сеанса СКЦГ

| Значения | До СКЦГ | | После СКЦГ | |
|-----------------------|-----------------|---------------|---------------|--------------|
| | ЛП | ПП | ЛП | ПП |
| Максимальные значения | 37,7 | 37,5 | 32,8 | 32,6 |
| Минимальные значения | 35,6 | 35,0 | 33,4 | 34,1 |
| Медиана (IQR) | 36,5 (±0,75) | 36,4 (±0,525) | 33,1 (±0,225) | 33,1 (±0,85) |
| ΔT | 2,1 | 2,5 | 0,6 | 1,5 |

На Рисунке 19 наблюдается очевидная гетерогенность температуры КБП. Мы можем видеть области с относительно повышенной температурой до 37,7 °С в ЛП и до 37,5 °С в ПП, а также относительно сниженной температурой до 35,6 °С в ЛП и 36,0 °С в ПП соответственно. Однако усредненная церебральная температура в ЛП и в ПП практически была сопоставима, составляя в среднем 36,5 (±0,75) °С в ЛП и 36,4 (±0,525) °С в ПП. Максимальная разница между относительно «разогретыми» и «холодными» областями (ΔT) варьировалась в индивидуальном порядке, но в среднем составляла $2,3 \pm 0,2$ °С. Важно отметить, что при контрольном измерении нарушений температурного баланса ГМ выявлено не было.

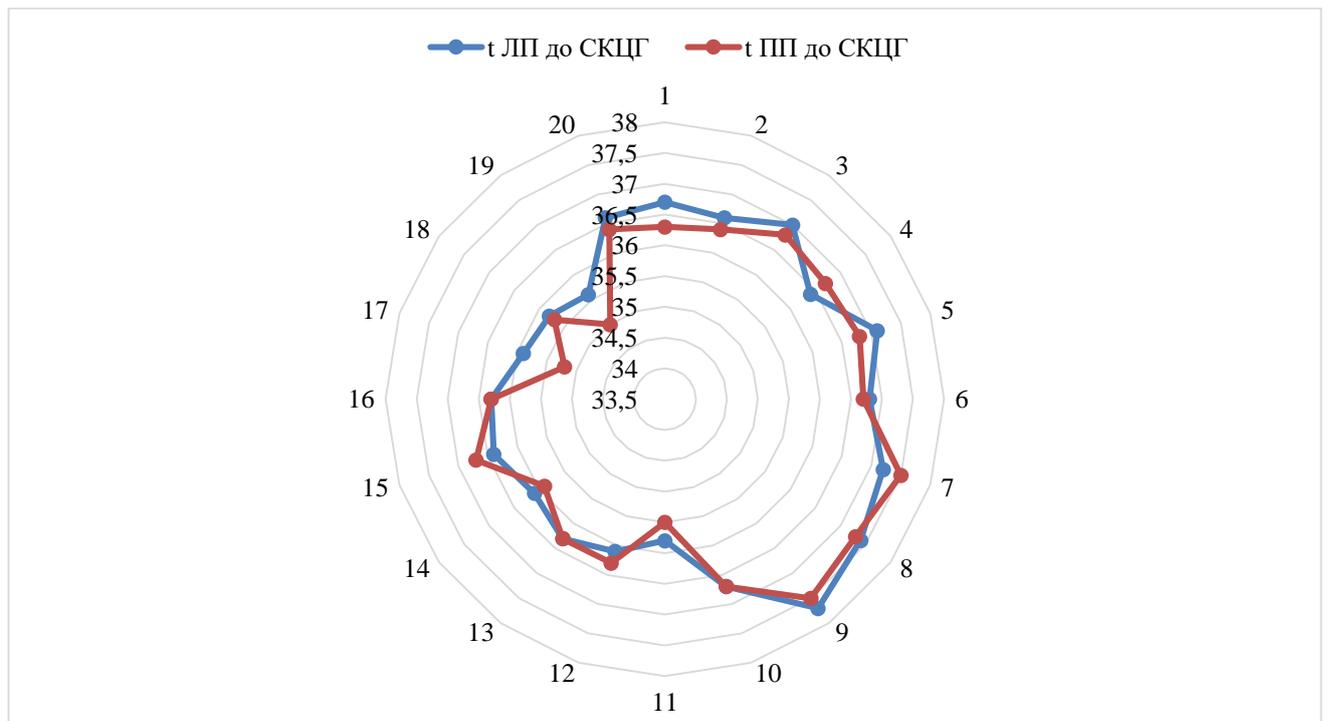


Рисунок 19 — График распределения температуры КБП у здоровых лиц

Из Рисунка 20 видно, что происходит значительное снижение температуры КБП как в ЛП, так и в ПП на фоне проводимой процедуры СКЦГ. Действительно, мы видим снижение не только изолированной температуры в отдельных участках КБП, а распределенное однородное по всем точкам измерение, приводящее к относительно невысокому изменению температурной гетерогенности, которая, в свою очередь, никак не сказывалась на самочувствии здоровых лиц. Напротив, они отмечали повышение бодрости, ощущение «прилива сил» и ясности в голове. Стоит отметить, что через 30 мин после окончания сеанса СКЦГ и на фоне спонтанного согревания температура КБП восстанавливалась до исходного уровня.

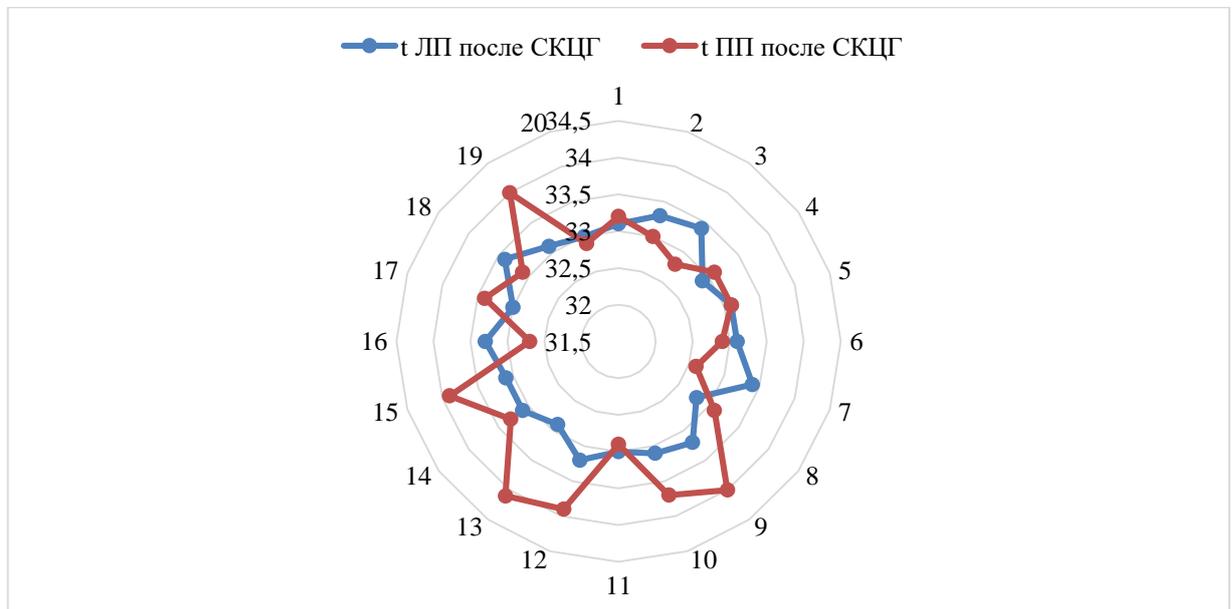


Рисунок 20 — График распределения температуры КБП у здоровых лиц после сеанса СКЦГ

Таким образом, проведение двухчасового сеанса СКЦГ достоверно приводит к снижению относительной температурной гетерогенности и является абсолютно безопасным методом, который не имеет побочных эффектов и может быть использован для снижения температуры КБП.

Оценка влияния СКЦГ на уровень основного обмена у здоровых участников

При анализе изменения уровня основного обмена (REE) у здоровых лиц было выявлено статистически значимое снижение REE ($p=0,038$), которое составило

в среднем 12,17%, когда как в контрольной сравнительной группе изменений практически не было (Таблица 7).

Таблица 7 — Изменение REE у здоровых лиц (до и после СКЦГ) и контрольной группы

| Значения | Здоровые лица с СКЦГ | | Контрольная группа | |
|----------------------|----------------------|-------------|--------------------|--------------|
| | До | После | До | Через 2 часа |
| Медиана REE, ккал/с | 2041±747,75 | 1866±586,75 | 2115,5±614 | 2048±617,25 |
| Среднее снижение REE | 12,167% | | 2,358% | |
| P value | p=0,038 | | p=0,3897 | |

На Рисунке 21 приведены данные изменения основного показателя для каждого участника в исходной точке и через 2 часа. Динамика основного обмена так же не статична, как и температура тела и другие величины, которые зависят от активности процессов организма, однако здесь важно подчеркнуть, что двухчасовой интервал незначительно показал изменения в основном метаболизме у здоровых лиц в покое.

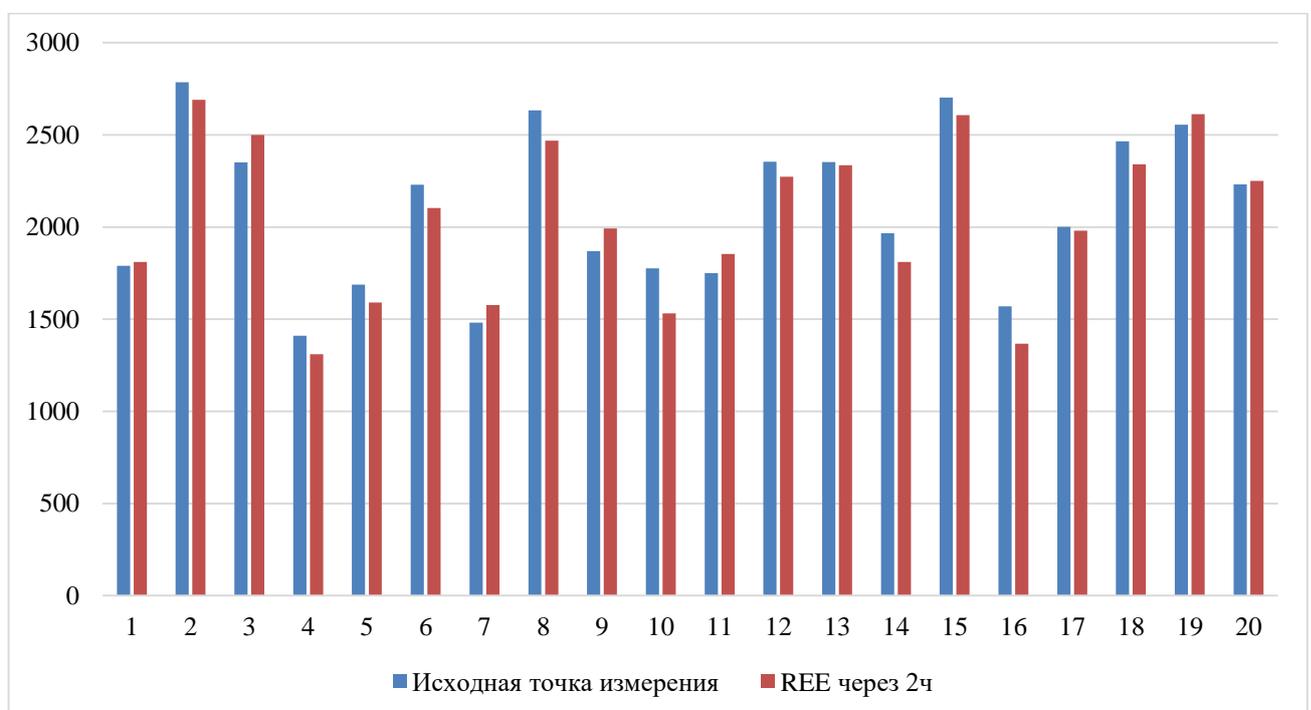


Рисунок 21 — График изменения REE у контрольной группы (без СКЦГ) для каждого здорового лица

На Рисунке 22 мы видим сравнительную характеристику результатов показателей основного обмена для каждого здорового лица отдельно. На нем отчетливо видно, что у каждого участника происходит снижение показателей после проведенного сеанса СКЦГ, которое происходит за счет равномерного снижения температуры КБП, что приводит к депрессии мозгового кровотока и снижению метаболической активности клеток ГМ.

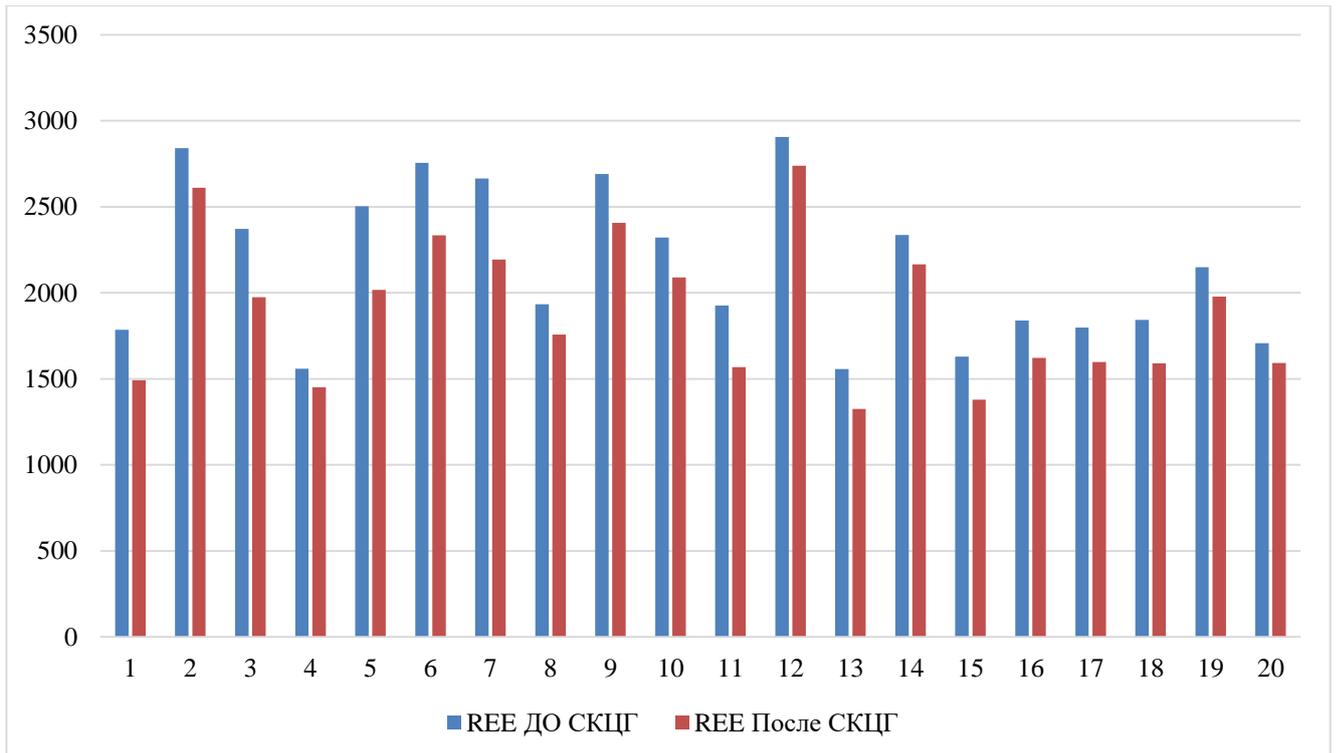


Рисунок 22 — График изменения REE до и после сеанса СКЦГ для каждого здорового лица

Из Рисунка 23 видно, что по сравнению с данными участников, не получивших СКЦГ, среди участников, которым проводился сеанс СКЦГ, показатели REE значительно снижались, что подтверждает влияние сеанса СКЦГ на снижение уровня основного метаболизма.

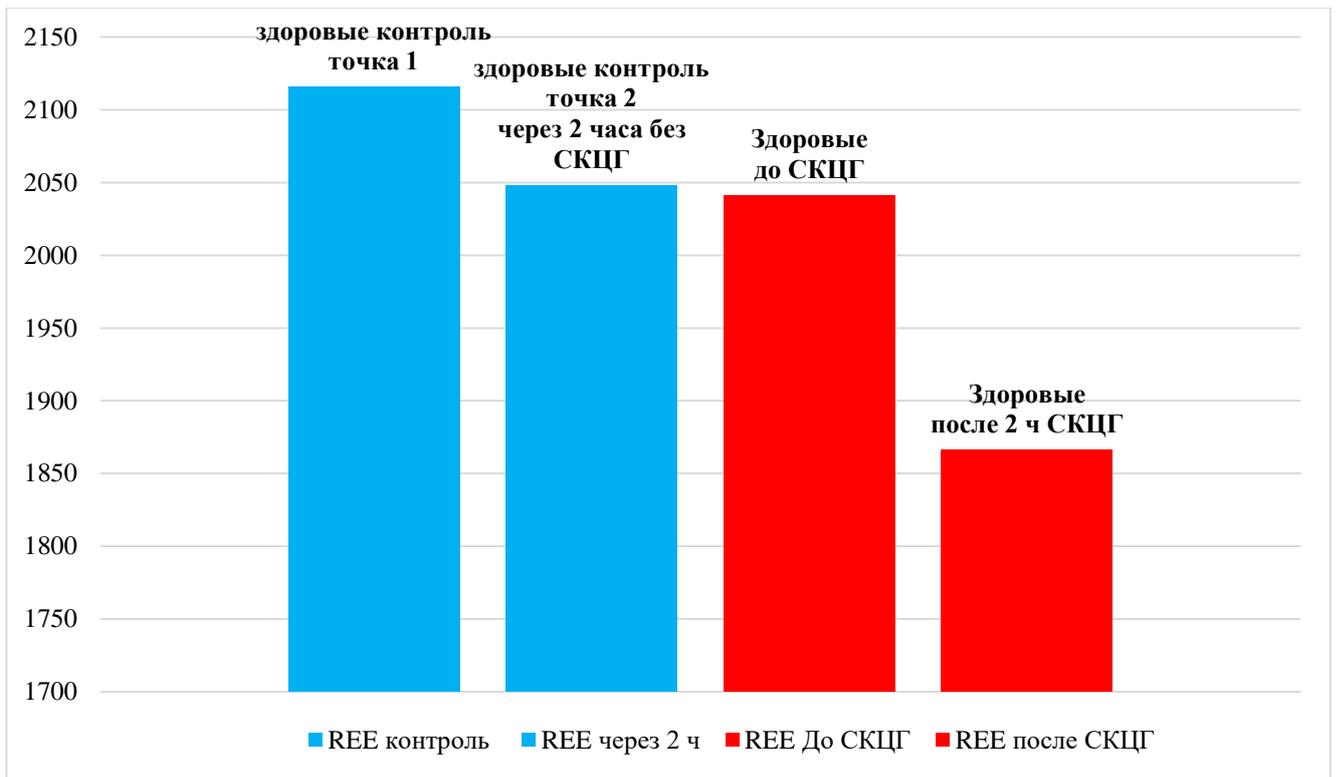


Рисунок 23 — График сравнения изменений REE у здоровых лиц на фоне проведения СКЦГ с контрольной группой

3.1.5 Определение биологических маркеров повреждения и регенерации центральной нервной системы

Оценка биохимических маркеров производилась путем забора крови. В исследование включены 20 здоровых лиц (средний возраст = 37,1 лет, мужчин — 13, женщин — 7). Далее б/х анализы крови отправлялись в лабораторию, и методом ИФА анализа проводилась обработка. После чего полученные результаты обрабатывались в статистической программе, высчитывались медиана и интерквартильный размах Q1-Q3. Тем самым представилась возможность определить относительные референсные значения нормы для здоровых лиц. Полученные данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 — Результаты биологических маркеров у здоровых лиц (n=20), Ме (25%-75%)

| Биологические маркеры (нг/мл) | Значения |
|-------------------------------|---------------------|
| S100 | 0,148 (0,139-0,166) |
| BDNF | 0,210 (0,185-0,260) |
| HSP60 | 2,881 (2,655-3,345) |
| HSP70 | 1,344 (1,131-1,493) |
| HSP90 | 0,632 (0,586–0,688) |

3.2 Клинический этап 1

3.2.1 Концепция о функциональных системах при повреждениях головного мозга

С позиции представлений о функциональных биологических системах, которые были разработаны У. Эшби, П. К. Анохиным еще в начале XX в., известно, что любая биологическая система представляет собой совокупность элементов, которые связаны и зависят друг от друга, образуя единое целое, выполняют определенные функции, а также взаимодействуют с внутренней и окружающей средой или другими элементами и системами. Эффективно функционирующая система в норме умеренно гетерогенна, что определено задачами конкретных элементов в соответствии с их специализацией и возможностями реагирования. Однако под воздействием эндогенных и экзогенных факторов связи между элементами могут усиливаться либо ослабевать, с формированием сверхжестких или сверхслабых связей, что влечет к утрачиванию адаптивного потенциала, разрыву связей и сбою в работе системы в целом.

Важно отметить, что температура является интегральным отражением функционального состояния клеток, тканей и органов, уровня их метаболической активности и жизнеспособности. Вне связи с конкретным выделением определенных системообразующих элементов в объеме органа или его части, в конкретном случае — в коре больших полушарий, характер распределения температуры позволяет судить о степени функциональной гетерогенности системы в целом.

У пациентов в ВС и СМС температурный баланс системы головного мозга (по меньшей мере в коре больших полушарий) нарушается. Изменения взаимосвязей в системе по данным терморегистрации свидетельствуют о формировании сильных (жестких) связей между отделами мозга, являющихся элементами системы, что, в свою очередь, по-видимому, отражает характер их функциональных взаимосвязей. При этом угнетение корковых функций сопровождается выраженным снижением температурной гетерогенности мозга, отражая ограниченные возможности в реагировании и глубоком угнетении сознания. Из этого следует, что правомочно предположение о позитивном влиянии процессов восстановления умеренного уровня температурной гетерогенности мозга на повышение уровня сознания и восстановление функций головного мозга.

В этой связи представляется перспективным проведение исследования температурного баланса ГМ и определение уровня температурной гетерогенности для понимания реабилитационного потенциала пациентов, находящихся в состоянии длительного угнетения сознания. В частности, нарастание гетерогенности под влиянием терапии и реабилитационных мероприятий может свидетельствовать об их эффективности.

3.2.2 Исследование теплового баланса коры больших полушарий у пациентов с хроническим нарушением сознания (оформлено согласие поручителей)

Значительный интерес представляет исследование церебрального теплового баланса у пациентов, длительно находящихся в состоянии угнетения сознания, в сравнении с условной нормой. Закономерно, что у пациентов, пребывающих в коматозном состоянии, вследствие тяжелых диффузных (аноксия) или фокальных (ишемические и геморрагические инсульты, травмы) повреждений ГМ, при выходе из него нередко они переходят в вегетативное состояние (ВС) или состояние минимального сознания (СМС), то есть в хроническое критическое состояние с длительным нарушением уровня сознания. Снижение нейрональной активности, расстройства метаболизма и низкая гемодинамическая обеспеченность приводят к

изменениям церебрального теплового баланса. Последнее важно, поскольку температура, в свою очередь, влияет на состоятельность межнейронных взаимосвязей как здорового, так и поврежденного мозга. Исследовали особенности распределения температуры в симметричных областях коры больших полушарий у пациентов в ВС и СМС (n=111) (Рисунок 24) по той же методике, что и у здоровых лиц. Полученные данные сравнивали с данными измерения температуры у здоровых участников.

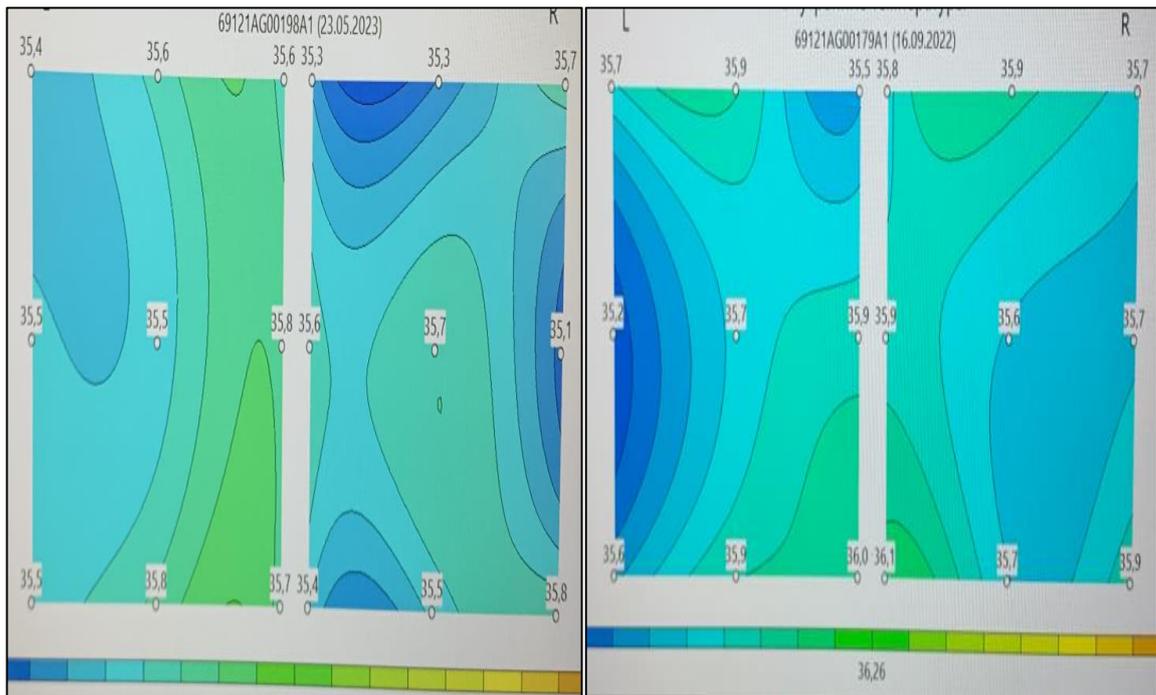


Рисунок 24 — Пример термокарт головного мозга у пациентов с ХСН

Результаты показали, что усредненная температура КБП у пациентов в ВС и СМС оказывалась выше по сравнению со здоровыми лицами и составила $36,97 \pm 0,18$ °С.

3.2.3 Температурная гетерогенность поврежденного мозга

При исследовании корреляционных связей у пациентов в ВС и СМС были выявлены принципиальные отличия от здоровых лиц в межполушарных отношениях. Отличия проявлялись в формировании сильных (жестких) достоверных положительных связей ($КК=0,947-0,971$) между всеми 9 симметричными областями ЛП и ПП (Таблица 9). Узкий предел вариации $КК$ отражает низкую температурную гетерогенность КБП.

Примечательно, что максимальная ΔT° в данной группе пациентов оказалась меньше 2°C , а усредненная ΔT° составила $1,2\pm 0,26^{\circ}\text{C}$, тогда как у здоровых лиц ΔT° составила $2,3\pm 0,2^{\circ}\text{C}$.

Таблица 9 — Коэффициент корреляции между симметричными областями ЛП и ПП у пациентов с ХНС, ($M\pm m$)

| Точка измерения | КК |
|--|-------------------|
| 1 | $0,947\pm 0,05^*$ |
| 2 | $0,956\pm 0,05^*$ |
| 3 | $0,974\pm 0,04^*$ |
| 4 | $0,916\pm 0,05^*$ |
| 5 | $0,944\pm 0,05^*$ |
| 6 | $0,971\pm 0,04^*$ |
| 7 | $0,949\pm 0,05^*$ |
| 8 | $0,914\pm 0,05^*$ |
| 9 | $0,970\pm 0,04^*$ |
| * Отмечены достоверные различия ($p<0,05$) | |

Существенно, что вне зависимости от исходной причины развития хронического критического состояния, к которым относятся травма, тяжелые нарушения церебрального кровообращения и пр., температурная гетерогенность утрачивалась у всех пациентов при развитии ВС и СМС.

Полученные результаты могут быть достаточно информативным ресурсом для определения функционального резерва, т. е. реабилитационного потенциала пациента с ХНС, а также для отслеживания динамики при проведении реабилитационных мероприятий.

3.2.4 Оценка циркадных ритмов у пациентов в хроническом критическом состоянии с низким уровнем сознания

У пациентов с ХНС вариации циркадианных ритмов ЛП и ПП в течение двух суток ограничивались диапазоном 35,8–36,8 °С (амплитуда 1-1,5 °С) без заметной периодичности. Максимальное отклонение в ЛП и ПП было зарегистрировано в 20:00 на вторые сутки (36,6±0,06 °С), а минимум в ЛП — в 24 и 8 ч (также на вторые сутки). Минимальные значения температуры тела (ТТ) (36,0±0,09 °С) были зарегистрированы в 8:00 вторых суток, значения, близкие к минимальным, — в 12:00 и 4:00 вторых суток и в 8:00 третьих суток. Максимальные значения ТТ были зарегистрированы в 12:00 первых суток (36,08±0,05 °С) и в 4:00 вторых суток (36,08±0,01 °С). Все измерения представлены в Таблице 10.

Таблица 10 — Температура КБП и температура тела у пациентов с ХНС (Ме 25%-75%)

| Время | Т левого полушария | Т правого полушария | Т тела |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 8:00 | 36,25 (35,70-37,50) | 36,31 (35,60-37,10) | 35,70 (34,20-36,50) |
| 12:00 | 36,32 (35,90-36,80) | 36,42 (36,00-36,70) | 36,15 (35,60-36,40) |
| 16:00 | 36,11 (35,90-36,60) | 35,95 (35,40-36,70) | 35,95 (35,20-36,70) |
| 20:00 | 36,32 (35,70-37,00) | 36,34 (35,50-37,10) | 36,12 (35,30-37,00) |
| 0:00 | 36,15 (36,00-36,60) | 36,45 (36,10-37,00) | 36,21 (35,50-36,70) |
| 4:00 | 36,35 (35,80-36,90) | 36,35 (35,90-36,80) | 36,25 (35,80-36,70) |
| 8:00 | 36,22 (35,60-36,60) | 36,24 (35,50-36,80) | 36,35 (36,00-36,60) |
| 12:00 | 36,33 (36,00-36,80) | 36,45 (35,70-36,90) | 36,63 (36,40-36,90) |
| 16:00 | 36,45 (36,00-37,30) | 36,45 (36,00-36,80) | 36,85 (36,50-37,20) |
| 20:00 | 36,65 (36,30-37,00) | 36,55 (36,20-37,20) | 36,62 (36,30-37,10) |
| 0:00 | 36,24 (35,40-36,70) | 36,11 (35,40-36,70) | 36,45 (36,20-37,00) |
| 4:00 | 36,51 (35,70-36,90) | 36,42 (35,50-36,70) | 36,53 (36,10-37,00) |
| 8:00 | 36,15 (35,70-36,70) | 36,35 (35,60-36,60) | 36,33 (36,00-36,90) |

Эти результаты показали, что циркадные ритмы ЛП, ПП и ТТ были потеряны, что отчетливо иллюстрируется на Рисунке 25.

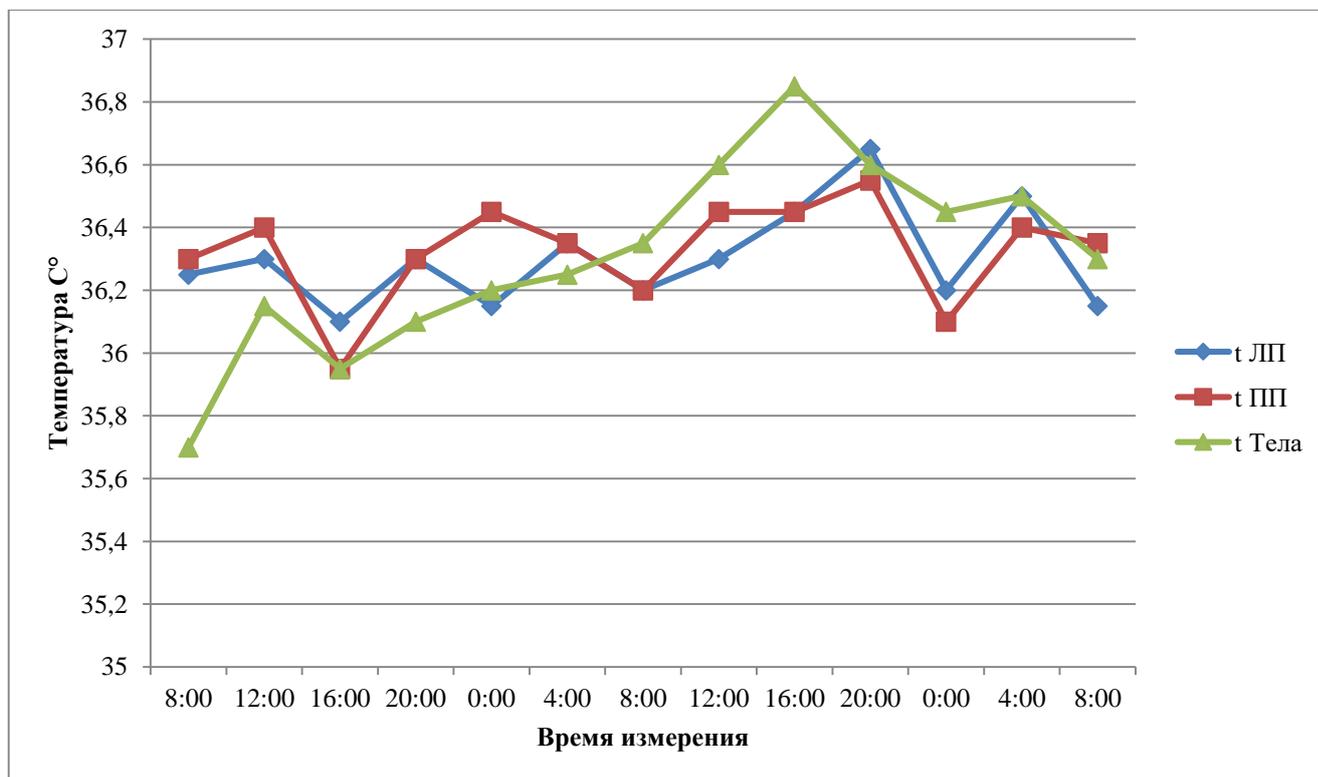


Рисунок 25 — Циркадные ритмы температуры КБП (ЛП и ПП) и температуры тела у пациентов с ХНС

При проведении корреляционного анализа значений температуры ЛП и ПП у пациентов с ХНС была получена тесная положительная связь (0,717). Однако при анализе результатов двухсуточного исследования циркадных ритмов связь была крайне низкой и составляла от 0,158 до 0,206. Это указывает на то, что связи между ЛП, ПП и ТТ были полностью утеряны. Далее подробно были рассмотрены и подсчитаны корреляционные связи значений между правым и левым полушарием, а также между каждым полушарием относительно температуры тела для каждого пациента (Таблица 11). На этом этапе корреляционный анализ не позволил в полной мере установить однозначные связи, так как разброс был высоким, в связи с чем было решено сгруппировать пациентов на отдельные группы. Точкой отсечения стало значение КК — 0,6. Таким образом, в первую группу выделены пациенты ($n=13$), у которых межполушарные связи отсутствовали, были слабыми или умеренными ($КК < 0,6$). В этой группе КК между ЛП и ТТ оказались в пределах 0,153–0,581. Изменения температуры между ПП и ТТ показали разброс значений КК

-0,524 до 0,439, а между ПП и ТТ — от -0,272 до 0,642. Такие результаты явно указывают на полное отсутствие либо наличие умеренной связи между суточными вариациями церебральной и базальной температуры. Пациенты, вошедшие во вторую группу, как уже было упомянуто выше, имели значения $КК > 0,6$. Разброс $КК$ межполушарных связей составил от 0,650 до 0,911. Однако $КК$ между вариациями церебральной и базальной температуры были крайне гетерогенны и не имели четкой закономерности. У двух больных $КК$, характеризующие соотношения температурных колебаний ЛП и ПП, ЛП и ТТ, ПП и ТТ, соответствовали таковым у здоровых лиц, а у двух больных были близки к ним. У остальных пациентов этой группы корреляции между температурой мозга и тела были отрицательными или слабыми. Несмотря на сопоставимость уровня $КК$ со здоровыми лицами, у всех больных с ХНС суточной ритмичности изменений температуры коры головного мозга и тела не наблюдалось.

Исследование особенностей теплового баланса мозга у пациентов, перенесших тяжелые церебральные повреждения, обнаружило важную закономерность: проявление сильной температурной гетерогенности или, напротив, ее снижение связано с развитием более тяжелой церебральной патологии и сопровождается развитием угнетения уровня сознания. Происходит нарушение интегративной активности, сопровождающейся нарушениями термобаланса ГМ. Эти расстройства отражают разрушение связей между различными областями мозга, включая кору больших полушарий, которая является ключевым элементом центральной нервной системы, и всех основных систем организма, отвечающих за его регуляцию.

Таким образом, данный систематичный подход к анализу состояния пациента имеет недооцененный потенциал для разработки новых методов диагностики и лечения последствий тяжелых церебральных патологий с применением технологий, способных увеличить или уменьшить температурную гетерогенность мозга.

Таблица 11 — Коэффициенты корреляции для каждого пациента с ХНС

| Номер пациента | ЛП/ПП | ЛП/ТТ | ПП/ТТ |
|----------------|----------|-----------|-----------|
| 1 | 0,223889 | -0,004371 | -0,524033 |
| 2 | 0,869923 | 0,459408 | 0,547168 |
| 3 | 0,730839 | 0,174181 | -0,017643 |
| 4 | 0,725576 | -0,151312 | -0,079154 |
| 5 | 0,910917 | 0,624634 | 0,664031 |
| 6 | 0,187375 | 0,641792 | 0,341323 |
| 7 | 0,235071 | 0,207869 | 0,283886 |
| 8 | 0,651079 | -0,027294 | -0,114143 |
| 9 | 0,776393 | 0,271242 | 0,116022 |
| 10 | 0,650345 | 0,004759 | 0,201952 |
| 11 | 0,662233 | 0,435638 | 0,439406 |
| 12 | 0,742319 | 0,129148 | 0,350771 |
| 13 | 0,766609 | -0,272232 | -0,056431 |
| 14 | 0,390819 | 0,556559 | 0,382266 |
| 15 | 0,580627 | -0,145411 | -0,266643 |
| 16 | 0,719514 | 0,089044 | 0,178213 |
| 17 | 0,655016 | 0,180355 | 0,535458 |
| 18 | 0,309123 | 0,068881 | 0,398103 |
| 19 | 0,152999 | -0,333623 | 0,044173 |
| 20 | 0,273518 | 0,427898 | 0,456754 |
| 21 | 0,235659 | 0,409358 | 0,575505 |
| 22 | 0,522601 | 0,213834 | -0,186984 |
| 23 | 0,808945 | 0,396554 | 0,420956 |
| 24 | 0,635482 | 0,414783 | 0,185307 |
| 25 | 0,894491 | 0,429906 | 0,510524 |
| 26 | 0,929556 | 0,367049 | 0,409532 |
| 27 | 0,813938 | 0,692627 | 0,740425 |
| 28 | 0,882833 | 0,367257 | 0,166581 |
| 29 | 0,849864 | 0,765988 | 0,576308 |
| 30 | 0,861788 | 0,496424 | 0,577423 |

3.2.5 Оценка влияния краниocereбральной гипотермии на уровень основного обмена на фоне проводимого двухчасового сеанса СКЦГ у пациентов с ХНС

Изменения уровня метаболизма под влиянием СКЦГ носили разнонаправленный характер. У 77 (69,37%) пациентов показатель REE в разной степени повысился к концу процедуры охлаждения, у 34 (30,63%) — снизился. Значительный разброс данных позволил выполнить только описательный анализ результа-

тов, полученных в ходе 120-минутного сеанса СКЦГ, для пациентов с реакцией увеличения REE (Таблица 12) и реакцией уменьшения REE (Таблица 13).

Таблица 12 — Описательная статистика количественных переменных у пациентов с увеличением REE после СКЦГ

| Показатели | M±SD | 95% ДИ | Min | Max |
|-----------------------------------|-----------|-----------|------|------|
| REE до СКЦГ, ккал | 1483±602 | 1229-1737 | 645 | 3120 |
| REE за 15 мин до конца СКЦГ, ккал | 1797±725 | 1491-2103 | 910 | 4150 |
| RQ до СКЦГ | 0,88±0,16 | 0,81-0,95 | 0,60 | 1,54 |
| RQ за 15 мин до конца СКЦГ | 0,85±0,13 | 0,79-0,90 | 0,58 | 1,35 |

Таблица 13 — Описательная статистика количественных переменных у пациентов со снижением REE после СКЦГ

| Показатели | M±SD | 95% ДИ | Min | Max |
|-----------------------------------|-----------|-----------|------|------|
| REE до СКЦГ, ккал | 1855±475 | 1515-2195 | 1028 | 2400 |
| REE за 15 мин до конца СКЦГ, ккал | 1715±498 | 1357-2071 | 768 | 2380 |
| RQ до СКЦГ | 0,84±0,06 | 0,80-0,89 | 0,72 | 0,93 |
| RQ за 15 мин до конца СКЦГ | 0,86±0,13 | 0,77-0,95 | 0,73 | 1,20 |

Полученные результаты позволили выделить лишь тенденции изменений, возникшие под влиянием СКЦГ, которые могут иметь существенное значение для понимания особенностей энергетического обеспечения поврежденного мозга у пациентов с хроническими нарушениями уровня сознания. У пациентов в ВС и СМС отмечается снижение кровообращения в коре ГМ в зависимости от степени ее повреждения, что по-разному сказывается на изменении метаболизма у пациентов с грубыми повреждениями коры и с относительной ее сохранностью, определяя его разнонаправленный эффект. Состояния, сопровождающиеся хроническими нарушениями сознания, в большей степени связаны с тяжелыми повреждениями коры больших полушарий. В этой связи можно предположить, что у пациентов, которые отреагировали снижением REE на индукцию гипотермии, в определенной степени сохранилась по крайней мере метаболическая активность в неповрежденных отделах коры больших полушарий, что может свидетельствовать о наличии некоторого уровня реабилитационного потенциала. В этой группе пациентов распределение значений изменений REE носило нормальный статистический характер [166]. Невыраженность реакций общего метаболизма на краниоце-

ребральное охлаждение может быть связана с тем, что грубые повреждения коры мозга исключили селективность гипотермического воздействия, поскольку мишенью гипотермии, по-видимому, является именно кора мозга с активным метаболизмом. Распространению гипотермии на подкорковые структуры при КЦГ активно противодействуют центральные теплопритоки, а в норме температура подкорковых структур поддерживается на уровне около 37 °С, несмотря на их относительно низкую метаболическую активность, поскольку основные пути элиминации избытка церебральной теплоты направлены на охлаждение коры больших полушарий. У пациентов с грубыми повреждениями коры больших полушарий низкотемпературный сигнал может быть адресован не коре, а гипоталамическим центрам терморегуляции. Понижение температуры этих областей мозга способно перестроить «установку» (set point) центральных нейронов термостата организма на более высокий уровень, что будет сопровождаться ростом метаболизма.

3.2.6 Оценка биологических маркеров повреждения и регенерации центральной нервной системы у пациентов с ХНС

Оценка биохимических маркеров производилась путем забора крови пациентов с ХНС. В исследование включены 111 человек (средний возраст = 45,4 лет, мужчин — 63, женщин — 58). Далее б/х анализы крови отправлялись в лабораторию, и методом анализа проводилась обработка. После чего полученные результаты обрабатывались в статистической программе, высчитывались медиана и интерквартильный размах 25-75%, тем самым предоставлялась возможность определить относительные референсные границы для пациентов с ХНС. У пациентов с ХНС отмечается повышенный уровень глиального белка S 100, уровень которого связан с различными острыми расстройствами и другими хроническими заболеваниями, такими как черепно-мозговая травма, инсульт, метастатическая меланома, операции на сердце, переломы костей, ожоги и ушибы [167]. Уровни S-100 в сыворотке крови, по-видимому, увеличиваются с увеличением объема повреждения тканей. Более высокие уровни S-100 в сыворотке крови наблюдаются после

повреждения головного мозга или инсульта, а повышенный уровень у пациентов с ХНС может говорить о том, что у данной категории пациентов слишком обширные поражения или продолжаются процессы апоптоза и деструкции тканей ГМ.

Также мы видим, что статистически значимо повышены уровни BDNF. Известно, что нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) является одним из маркеров, которые связывают с поддержанием нейронов, выживанием нейронов, пластичностью и регуляцией нейромедиаторов. Аномальные уровни BDNF могут быть вызваны хроническим воспалительным состоянием головного мозга при определенных расстройствах, поскольку известно, что нейровоспаление влияет на несколько сигнальных путей, связанных с BDNF. Активация глиальных клеток может индуцировать повышение уровней про- и противовоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, что может привести к модуляции функции нейронов и нейротоксичности, наблюдаемой при нескольких патологиях головного мозга [168]. Понимание того, как нейровоспаление участвует в нарушениях работы головного мозга, особенно в возникновении и прогрессировании заболевания, может иметь решающее значение для разработки новых стратегий лечения.

Повышение HSP60 может объяснить тот факт, что при повреждении головного мозга и воздействии других стрессовых факторов происходит активация микроглии, которая отслеживает изменения в гомеостазе мозга и реагирует на специфические сигнальные молекулы, экспрессируемые или высвобождаемые соседними клетками. Эти сигнальные молекулы HSP60 могут индуцировать пролиферацию микроглии и миграцию к местам повреждения. Они также индуцируют неспецифический врожденный иммунный ответ, который может усугубить острое ишемическое повреждение за счет высвобождения активных форм кислорода, цитокинов и протеаз [169]. Активация микроглии требует от нескольких часов до нескольких дней для полного развития и, таким образом, представляет собой мишень для терапевтического вмешательства и инициации нейропротекции.

Таблица 14 — Данные показателей биологических маркеров у здоровых и пациентов с ХНС (Me, 25-75%)

| Биологические маркеры (нг/мл) | Здоровые (N=20) | Пациенты (N=111) |
|---|-----------------------|------------------------|
| S100 | 0,148 (0,139-0,166) | 0,344 (0,284-0,452)*** |
| BDNF | 0,210 (0,185-0,260) | 0,258 (0,2900,349)** |
| HSP60 | 2,881 (2,655-3,345) | 2,031 (1,575-2,485)* |
| HSP70 | 1,344 (1,131-1,493) | 1,293 (1,162-1,632) |
| HSP90 | 0,632 (0,586 – 0,688) | 0,643 (0,437-0,843) |
| Примечание: * $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$. | | |

3.3 Клинический этап 2

3.3.1 Влияние селективной гипотермии коры больших полушарий на температурную гетерогенность головного мозга и клинический статус в комплексной реабилитации пациентов в хроническом критическом состоянии с низким уровнем сознания

Одним из основных принципов применения церебральной и общей терапевтической гипотермий является раннее начало охлаждения, максимально приближенное к дебюту развития патологии, — нарушению общего и церебрального кровообращения или моменту получения травмы мозга. В связи с этим вопрос целесообразности проведения КЦГ у пациентов в хроническом критическом состоянии вызывает сомнения. Однако, учитывая известные представления о гипотермическом воздействии, которое способствует развитию потенциально возможных процессов повышения уровня сознания, а также безопасность и минимальные риски возникновения осложнений при СКЦГ, был разработан протокол проведения курсового применения коротких процедур гипотермии.

Отправными предпосылками исследования явились результаты исследования температурного баланса ГМ у пациентов с ХНС, где было показано, что распределение температуры в различных областях коры больших полушарий было равномерным, температурная гетерогенность отсутствовала, а ΔT не превышала 1-1,5 °С. Напомним, что для здоровых лиц было характерным наличие

умеренной температурной гетерогенности (ΔT 2-2,5 °C), а острый период ишемического инсульта сопровождался резким нарастанием температурной, а следовательно, и функциональной гетерогенности ($\Delta T > 2,5$ °C).

Учитывая, что как крайне высокая температурная гетерогенность, так и низкая развиваются в состояниях угнетения сознания, было высказано предположение о том, что коррекция нарушений температурного баланса соответственно в сторону понижения или повышения температурной гетерогенности может в определенной степени способствовать восстановлению сознания. Подтверждение этому предположению было получено при проведении КЦГ у пациентов в остром периоде развития фокальной церебральной ишемии, когда регресс неврологического дефицита под влиянием охлаждения начинался с повышения уровня сознания и установления контакта с пациентом в условиях снижения температурной гетерогенности мозга. Кроме того, КЦГ, проводимая вне острого периода патологии головного мозга, приводит к быстрому и достоверному снижению церебральной перфузии, достигающей до 20% от исходных показателей, а спонтанное согревание — к восстановлению кровотока. Иначе говоря, с помощью воспроизведения коротких и неопасных периодов ишемии и реперфузии, то есть при чередовании охлаждения с последующим спонтанным согреванием, кажется возможным воспроизвести условия индукции гипотермического ПК и воздействовать на нейрональную активность флуктуациями мозгового кровотока и изменениями температуры.

Таким образом, был разработан протокол проведения процедуры СКЦГ, которая заключалась в ежедневном проведении двухчасовых сеансов краниocereбральной гипотермии в течение 10 дней с заданными параметрами, выставляемыми на аппарате «АТГ-01»: температура шлема +5 °C, целевая температура КБП не ниже чем на 2 °C, отклонение базальной температуры не более 0,5 °C.

В ходе исследования установлено, что средняя температура перед первой процедурой СКЦГ в области лобных долей ЛП и ПП у больных обеих групп, находящихся в ВС и СМС-минус, статистически не различалась ($36,4 \pm 0,11$ °C и

36,4±0,09 °С соответственно). Корреляционный анализ выявил наличие сильных положительных корреляций между симметричными областями коры головного мозга ($r=0,86-0,92$), что указывало на низкий уровень термогетерогенности коры ГМ. Температура тела при этом составила 36,4± 0,09 °С. После 30 мин СКЦГ температура левого и правого полушарий начала снижаться, и к 90-й минуте она достигла 33,9±0,38 °С и 33,5±0,53 °С соответственно, а к концу процедуры она снизилась на 2,4–3,1 °С. После снятия охлаждающего шлема с головы пациента температура в левом и правом полушариях возвратилась к исходным значениям в течение часа. Стоит отметить, что в течение всей процедуры охлаждения температура тела не менялась.

Анализ функций в первые сутки исследования у больных подгруппы О1 (ВС, n=39) по шкале CRS-R выявил, что суммарная оценка уровня сознания составила 4,5±0,33, а в контрольной группе С1 (ВС, n=32) 4,3±0,37. На 14-й день исследования после десятой процедуры СКЦГ в подгруппе О1 суммарная оценка уровня сознания достигла 8,7±0,91 балла ($p<0,001$), а в подгруппе О1 — 6,8±0,49 ($p<0,001$) (Таблица 15).

Таблица 15 — Динамика изменения функций по шкале CRS-R у пациентов основной группы ($M\pm m$)

| Функции по шкале CRS-R | Основная группа | | | |
|------------------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|
| | Подгруппа О1 | | Подгруппа О2 | |
| | 1 день | 14 день | 1 день | 14 день |
| Слуховая | 0,7±0,10 | 1,5±0,18*** | 2,2±0,23 | 3,3±0,12*** |
| Зрительная | 0,8±0,11 | 1,9±0,23*** | 2,6±0,31 | 4,1±0,22*** |
| Двигательная | 1,3±0,13 | 2,1±0,24** | 3,1±0,31 | 4,8±0,19*** |
| Речевая | 0,4±0,09 | 0,9±0,13*** | 0,8±0,15 | 1,8±0,17*** |
| Коммуникативность | 0,1±0,04 | 0,6±0,11*** | 0,6±0,15 | 1,5±0,11*** |
| Бодрствование | 1,3±0,11 | 1,8±0,14*** | 2,1±0,16 | 2,8±0,12*** |
| Итог | 4,5±0,33 | 8,7±0,91*** | 11,3±1,0 | 18,2±0,70*** |

Примечание: * $p\leq 0,05$, ** $p\leq 0,01$, *** $p\leq 0,001$.

В подгруппе О1 слуховые способности, зрительные и речевые функции, общение и уровень бодрствования увеличились статистически значимо ($p=0,00083$). Двигательная функция увеличилась несколько меньше ($p<0,005$). В

контрольной подгруппе С1 увеличились только слуховые и зрительные функции. Значимо достоверно ($p < 0,001$) увеличились двигательная, речевая и коммуникативная функции, а уровень бодрствования остался прежним (Таблица 16).

Таблица 16 — Динамика изменений основных функций по шкале CRS-R у пациентов в группе сравнения ($M \pm m$)

| Функции по шкале CRS-R | Группа сравнения | | | |
|---|------------------|-------------|--------------|-----------|
| | Подгруппа С1 | | Подгруппа С2 | |
| | 1-й день | 14-й день | 1-й день | 14-й день |
| Слуховая | 0,7±0,11 | 1,3±0,11*** | 1,6±0,16 | 1,5±0,19 |
| Зрительная | 0,8±0,10 | 1,3±0,10*** | 1,8±0,16 | 2,1±0,21 |
| Двигательная | 1,2±0,15 | 1,7±0,11** | 2,3±0,18 | 2,4±0,27 |
| Речевая | 0,2±0,07 | 0,6±0,12** | 0,7±0,15 | 1,1±0,17* |
| Коммуникативность | 0,2±0,07 | 0,5±0,12** | 0,9±0,15 | 1,0±0,20 |
| Бодрствование | 1,3±0,12 | 1,5±0,13 | 1,8±0,16 | 2,0±0,13 |
| Итог | 4,3±0,37 | 6,8±0,49*** | 9,1±0,57 | 10,1±0,86 |
| Примечание: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$. | | | | |

Полученные статистические данные продемонстрировали, что пациенты, пребывающие в ВС, которым были проведены сеансы СКЦГ, показали положительную динамику и их уровень сознания повысился до СМС «минус» в отличие от группы сравнения, где изменений практически не было. Однако стоит отметить, что средние показатели не всегда отражают внутреннюю гетерогенность. К примеру, в подгруппе О1 были достигнуты наилучшие показатели ($CRS-R > 16$ баллов) у шести пациентов, что составляет 15,4% от общего числа. У трех пациентов отмечалось значение по CRS-R в диапазоне от 16 до 19 баллов, которое соответствовало уровню сознания СМС «плюс», а у трех больных показатели достигали от 20 до 21 балла, что можно трактовать как постепенный выход на ясный уровень сознания. В группе сравнения С1 наилучшие результаты были достигнуты у пяти пациентов, что составляло 15,6% от общего числа и соответствовало уровню СМС «минус». Пациенты же в подгруппе О2 ($n=21$) набрали в сумме $11,3 \pm 1,00$ балла, тем временем как пациенты подгруппы С2 ($n=19$) набрали $9,1 \pm 0,57$ балла. На четырнадцатый день исследования после курса СКЦГ в подгруппе О2 значения повысились до $18,2 \pm 0,70$ балла ($p < 0,001$), речевая функция

повысилась у больных в С2 подгруппе ($p < 0,05$), а общий балл увеличился, хотя и незначительно, до $10,1 \pm 0,86$ ($p > 0,1$). У больных О2, которым провели курс сеансов СКЦГ, наилучшие результаты ($CRS-R > 16$, СМС-плюс) были получены у восьми пациентов (38,1%), а у пяти пациентов этой группы $CRS-R$ значения достигли 20–23 баллов, что свидетельствовало о значительном улучшении сознания. В контрольной группе С2 у четырех пациентов (21%) к четырнадцатому дню достигал диапазона 12–16 баллов, что соответствовало уровню сознания как СМС «плюс».

На 14-е сутки корреляционный анализ выявил повышение температурной гетерогенности коры ГМ у больных ВС и СМС по сравнению с данными, полученными до курса селективной краниocereбральной гипотермии. Коэффициенты корреляции сильно различались ($r = 0,36 - 0,87$), что свидетельствовало о повышении уровня температурной гетерогенности. Коэффициенты корреляции достоверно не изменились в контрольной группе пациентов ($r = 0,83 - 0,86$).

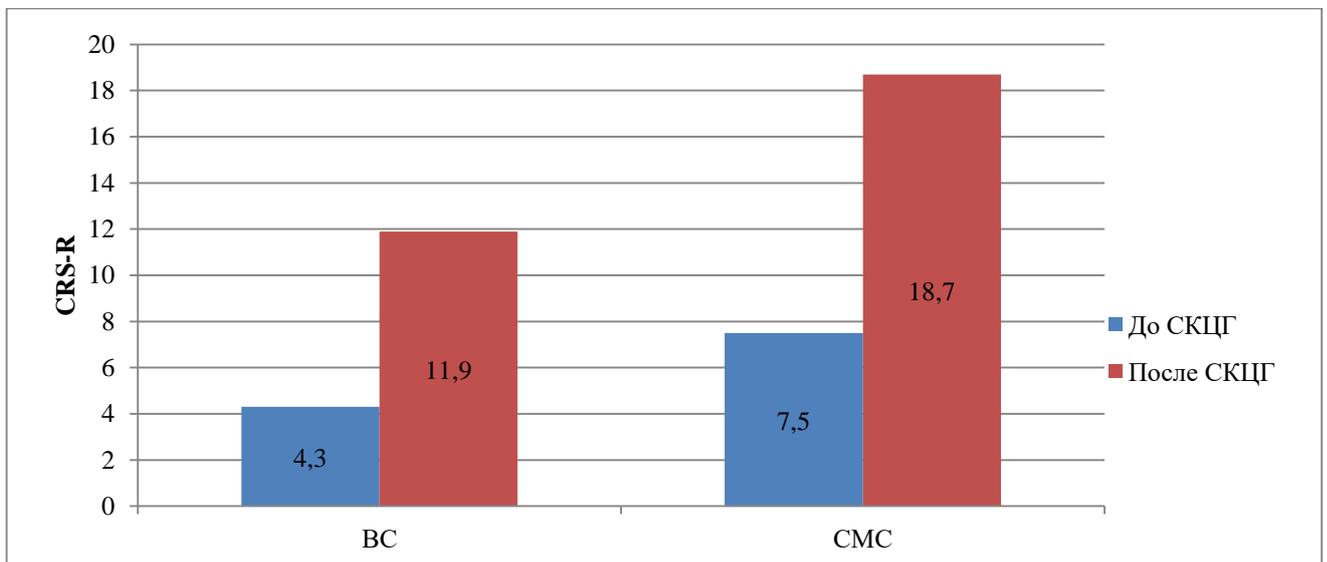


Рисунок 26 — График изменения уровня сознания до и после курса СКЦГ у пациентов с ХНС

Применение СКЦГ вдобавок к комплексному лечению пациентов в ВС и СМС показало значительное влияние на уровень сознания. Отмечалось постепенное нарастание бодрствования с дальнейшим нарастанием уровня сознания от ВС

до СМС у пациентов, изначально пребывавших в ВС, затем достигался уровень малого сознания «плюс» у пациентов, пребывавших в СМС, и в дальнейшем выход на ясный уровень сознания (Рисунок 26, Таблица 17).

Таблица 17 — Результаты влияния СКЦГ на клинический статус пациентов с ХНС и контрольной группы

| Характеристика групп | Основная группа | | Контрольная группа | |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | ВС | СМС | ВС | СМС |
| День исследования | 1-й день | | | |
| Гетерогенность по результатам РТМ | Сниженная гетерогенность | Сниженная гетерогенность | Сниженная гетерогенность | Сниженная гетерогенность |
| CRS-R | ≤ 6 б | 13 б | ≤ 6 б | 13 б |
| КК — ЛП/ПП | 0,86-0,92 | | | |
| День исследования | 14-й день | | | |
| Гетерогенность по результатам РТМ | Нарастание гетерогенности | Нарастание гетерогенности | Без изменений | Без изменений |
| CRS-R | Повышение | Повышение | Без изменения | Без изменения |
| КК — ЛП/ПП | Повысился до (0,36-0,87) | | Без изменений (0,83-0,86) | |
| Смертность | Снизилась | Снизилась | Без изменений | Без изменений |
| двухсуточные ритмы | Тенденция к нормализации | Тенденция к нормализации | Без изменений | Без изменений |
| Молекулярные маркеры (S100, HSP 60 HSP 70, HSP 90, BDNF) | Снижение S100, HSP 70 | Снижение S100, HSP 70 | Без изменений | Без изменений |

Влияние селективной гипотермии коры больших полушарий на температурную гетерогенность коры больших полушарий у пациентов в ХКС

Изменения в уровне температурной гетерогенности КБП у пациентов в ВС и СМС во время проведения СКЦГ были систематическими. Перед первым сеансом температурная разница между относительно холодными и разогретыми участками КБП составляла до 1,5 °С, что свидетельствовало о низкой термогетерогенности. По завершении сеанса СКЦГ разница в температуре увеличивалась до 3-3,5 °С, указывая на увеличение температурной гетерогенности. С каждым последующим сеансом уровень температурной гетерогенности постепенно возрастал до проце-

дуры охлаждения, где разница в температуре составляла 1,5-2,5 °С. По завершении сеансов гипотермии температурная разница практически не изменялась, достигая значений, характерных для здоровых лиц. Стоит отметить, что восстановление уровня сознания и клиническое улучшение пациентов отмечались у тех, у кого температурная гетерогенность достигала умеренных значений (Таблица 18).

Таблица 18 — Результаты измерений и анализа температуры головного мозга в 9 симметричных областях у пациентов с ХНС до и после СКЦГ (Ме, 25%-75%)

| Точки измерения до СКЦГ | Т ЛП | Т ПП |
|----------------------------|------------------------|---------------------|
| 1 | 36,15 (35,38-36,71) | 36,15 (35,72-36,81) |
| 2 | 36,41 (35,94-36,88) | 36,41 (35,98-36,83) |
| 3 | 36,63 (36,28-37,03) | 36,63 (36,13-37,01) |
| 4 | 36,31 (35,72-36,62) | 36,33 (35,81-36,71) |
| 5 | 36,42 (36,02-36,81) | 36,54 (36,12-36,82) |
| 6 | 36,73 (36,21-37,13) | 36,62 (36,23-37,03) |
| 7 | 36,01 (35,63-36,43) | 36,12 (35,63-36,62) |
| 8 | 36,44 (36,12-36,81) | 36,43 (36,08-36,73) |
| 9 | 36,62 (36,18-36,94) | 36,51 (36,12-36,83) |
| КК | 0,4377 ($\pm 0,135$) | |
| ΔT° | 1,29 | 1,27 |
| Точки измерения после СКЦГ | Т ЛП | Т ПП |
| 1 | 36,15 (35,21-36,53) | 36,11 (35,38-36,43) |
| 2 | 36,33 (35,73-36,71) | 36,43 (35,75-36,61) |
| 3 | 36,41 (35,83-36,92) | 36,53 (35,83-36,93) |
| 4 | 36,24 (35,52-36,53) | 36,15 (35,58-36,61) |
| 5 | 36,31 (35,75-36,81) | 36,43 (35,78-36,83) |
| 6 | 36,51 (36,01-36,91) | 36,55 (35,91-36,91) |
| 7 | 36,33 (35,38-36,51) | 36,13 (35,43-36,53) |
| 8 | 36,33 (35,83-36,74) | 36,31 (35,73-36,71) |
| 9 | 36,54 (35,95-36,81) | 36,32 (35,61-36,82) |
| КК | 0,7807 ($\pm 0,347$) | |
| ΔT° | 1,943 | 2,357 |

Анализ уровня температурной гетерогенности КБП у пациентов в ВС и СМС показал, что дисперсия значений температуры перед первым сеансом СКЦГ составила 0,1595 (Рисунок 27), а при значимом повышении уровня сознания по шкале CRS-R после курса процедур достоверно повысилась до 1,7953 (Рисунок 28) ($p < 0,05$). Число процедур в курсе, необходимых для повышения уровня сознания, в среднем составляло 10 сеансов, однако для некоторых пациентов могло индивидуально варьироваться.

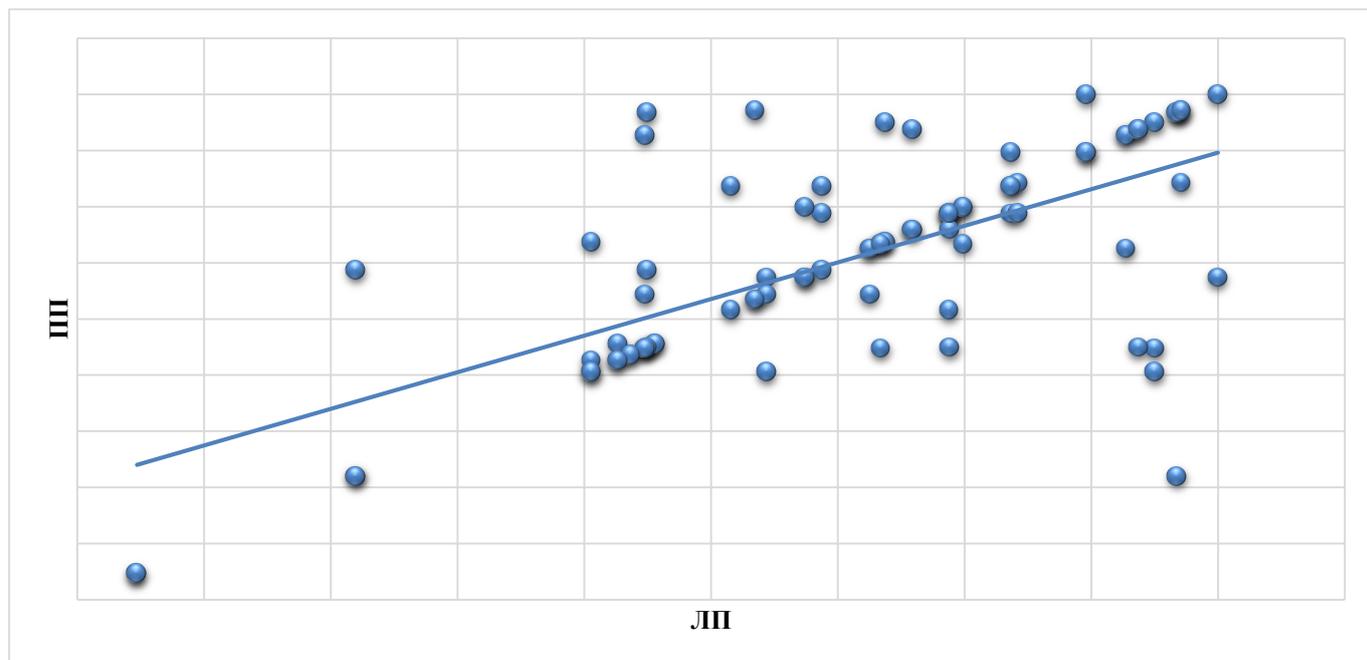


Рисунок 27 — График дисперсии гетерогенности температуры ЛП и ПП у пациентов с ХНС до процедуры СКЦГ

Очевидно, что полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии сеансов СКЦГ на температурную гетерогенность путем повышения пониженной гетерогенности, характерной для пациентов с ХНС. И, несмотря на то что число процедур СКЦГ, при которых отмечалось повышение уровня сознания, не для всех пациентов достигало 10, у большинства же пациентов прояснение сознания происходило к 10 сеансу, но были и те, для которых требовалось назначение дополнительных сеансов СКЦГ. Это очередной показатель того, что, в зависимости от степени тяжести поражения ГМ и индивидуальных особенностей организма, требуемое количество сеансов может и, пожалуй, должно варьироваться. Таким образом, необходимо в будущем разрабатывать более персонифицированную методику для каждого пациента, учитывая индивидуальный реабилитационный потенциал. Однако, принимая во внимание полученные результаты, показывающие эффективность как в нормализации температурной гетерогенности ГМ, так и в клиническом улучшении уровня сознания, следует оптимистично оценить

перспективу введения СКЦГ в комплекс реабилитационных мероприятий среди хронических критических пациентов с низким уровнем сознания.

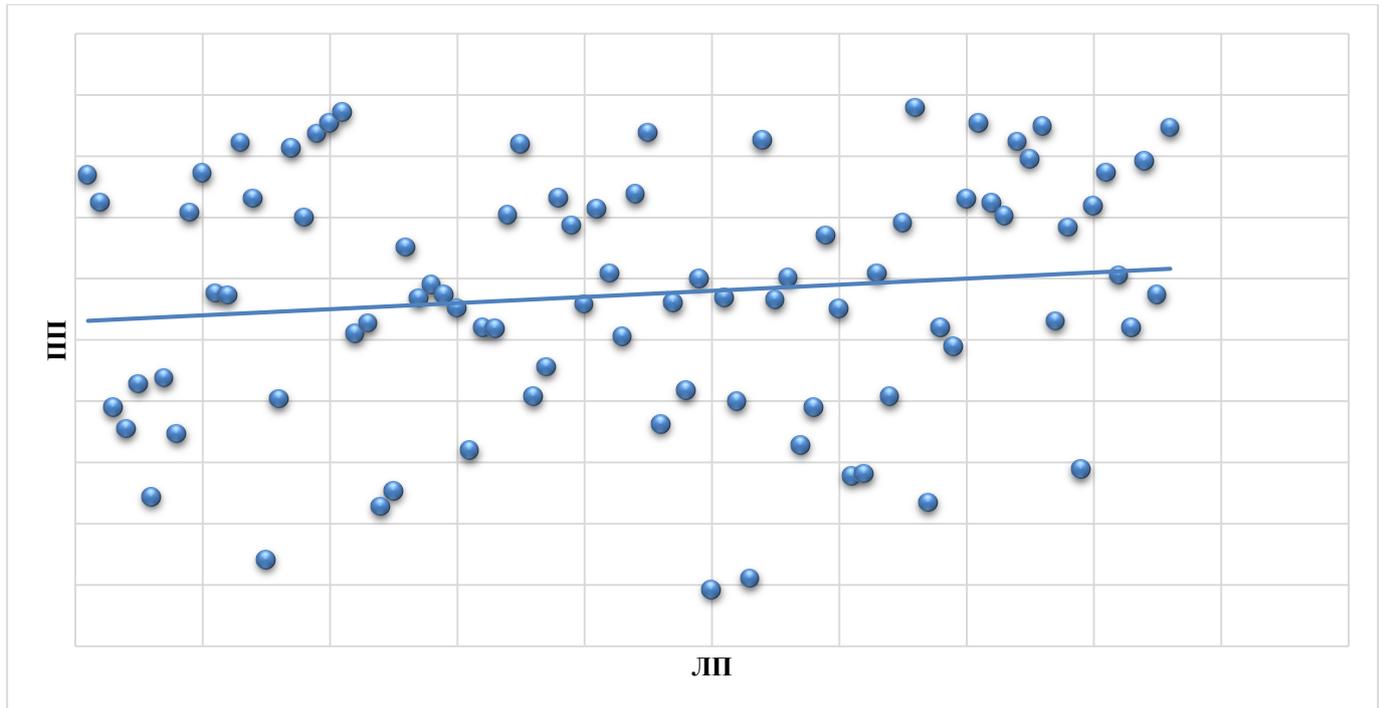


Рисунок 28 — График дисперсии гетерогенности температуры ЛП и ПП у пациентов с ХНС после процедуры СКЦГ

3.3.2 Оценка биологических маркеров повреждения и регенерации ЦНС до и после курса СКЦГ у пациентов в ХНС

После завершения курса СКЦГ достоверной динамики в изменении содержания BDNF, HSP60, HSP90 и CIRB в сыворотке крови отмечено не было. Уровень белка S100 достоверно уменьшился, уровень HSP70 — повысился, RBM3 значимо повысился в группе пациентов в ВС (Таблица 19).

Таблица 19 — Динамика изменений биологических маркеров до и после СКЦГ у пациентов с ХНС (Me, 25-75%)

| Биологические маркеры (нг/мл) | До курса КЦГ | После 10-го сеанса КЦГ |
|-------------------------------|---------------------|------------------------|
| S100 | 0,344 (0,284-0,452) | 0,304 (0,265-0,311)* |
| BDNF | 0,258 (0,290-0,349) | 0,261 (0,255-0,263) |
| HSP60 | 2,031 (1,575-2,485) | 2,033 (1,612-2,394) |

| | | |
|---|---------------------|----------------------|
| HSP70 | 1,293 (1,162-1,632) | 1,443 (1,373-1,702)* |
| HSP90 | 0,643 (0,437-0,843) | 0,661 (0,451-0,839) |
| RBM3 | 0,363 (0,232-0,411) | 0,792 (0,572-0,861)* |
| CIRBP | 0,512 (0,491-0,621) | 0,483 (0,472-0,533) |
| * p<0,05 при сравнении с показателем летальности с аналогичной группой без СКЦГ | | |

Известно, что белок S100 является одним из наиболее популярных молекулярных маркеров повреждения ГМ (DAMPs). Повышение его уровня свидетельствует об активации процессов аксональных повреждений и повышении проницаемости ГЭБ, а его снижение, в том числе на фоне проводимой терапии, позволяет судить о положительной динамике заболевания. Снижение уровня белка S100 под влиянием СКЦГ было ожидаемо, и ранее этот эффект был описан уже в остром периоде тяжелой травмы мозга.

Также кажется закономерным увеличение содержания белка RBM3, являющегося мощным эндогенным нейропротектором, способным предупредить свободнорадикальные повреждения нейронов, уменьшить развитие воспалительного ответа на травму и интоксикации, затормозить проапоптотические реакции. RBM3 — уверенный кандидат на роль ММ в качестве SAMPs.

Достоверное уменьшение S100 и увеличение HSP70 и RBM3 под влиянием СКЦГ, которые удалось увидеть даже на сравнительно небольших выборках, позволяют судить об их существенном участии в механизмах реализации эффектов селективной церебральной гипотермии. Одновременно влияние незначительных изменений уровня BDNF и почти полное отсутствие ответной реакции HSP60, HSP90 и CIRB на процесс охлаждения не позволяют нам получить всестороннюю информацию о развитии событий, связанных с повреждением головного мозга при низкой температуре. Известно достаточно большое число экспериментальных исследований и результатов, которые позволяют с уверенностью ожидать закономерных изменений в указанных ММ в ответ на понижение температуры нейронов. Они получены в условиях и на моделях, отличных от клинических ситуаций, в которых мы проводили изучение молекулярного ответа, — у пациентов в ВС и СМС на курс гипотермических воздействий, состоящий из серии коротких сеан-

сов СКЦГ. Вероятно, множество факторов может оказывать значительное влияние на результаты и особенности ответа на гипотермическое воздействие. Это может быть как продолжительность и кратность экспозиции гипотермии, неспособная эффективно понизить церебральную температуру, характер и локализацию повреждения, а также и длительность заболевания. Все эти факторы вносят свои коррективы и оказывают влияние на результаты и характер ответа на гипотермическое воздействие.

Эти особенности следует учесть при дальнейшем планировании клинических исследований и разработке более персонифицированного подхода. Например, использовать переменные температурные воздействия, при которых охлаждение может сменяться периодом спонтанного или принудительного согревания коры мозга, увеличить длительность процедуры и глубину понижения температуры. Однако результаты данного исследования уже свидетельствуют о том, что СКЦГ способствует понижению температуры КБП и обеспечивает позитивные клинические исходы.

3.3.3 Оценка уровня летальности у пациентов с ХНС

Анализ летальности, проведенный через 30 дней, показал, что 6 пациентов из ОГ1 (15,38%) умерли. В ОГ2 все пациенты выжили. В ГС1 умерло 7 пациентов (21,88%), в то время как в ГС2 умерло 4 пациента (21,05%). В основных группах умерло 6 больных (11,66%), в группе сравнения — 11 (21,57%) (Таблица 20). Ведущими причинами смерти в обеих группах были сепсис, тромбоэмболические осложнения и полиорганная недостаточность. Специфических осложнений и побочных эффектов, связанных с проведением селективной краниocereбральной гипотермии, зарегистрировано не было.

Таблица 20 — Сравнение уровня летальности у пациентов с ХНС и группы сравнения

| Уровень сознания | Пациенты с СКЦГ (ОГ) | | Пациенты без СКЦГ (ГС) | |
|------------------|----------------------|------------|------------------------|------------|
| | Всего | Умершие | Всего | Умершие |
| ВС | 39 | 6 (15,38%) | 32 | 7 (21,88%) |

| | | | | |
|---------------------------|----|-------------|----|------------|
| СМС | 21 | 0 (0%) | 19 | 4 (21,05%) |
| Всего: | 60 | 6* (11,66%) | 51 | 21,57 (%) |
| Примечание: *— $p < 0,05$ | | | | |

Полученные данные однозначно указывают на то, что проведение регулярных ежедневных сеансов СКЦГ у пациентов с ХНС повлияло на уровень летальности и выявило достоверную тенденцию к ее снижению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технологический процесс и современное оснащение отделений интенсивной терапии позволили значительно увеличить выживаемость числа пациентов после тяжелых поражений головного мозга. Однако это увеличило количество пациентов, которые после выхода из комы продолжают оставаться в состоянии хронического нарушения сознания (состояние минимального сознания и вегетативное состояние) на неопределенный срок, что закономерно становится новым вызовом для системы здравоохранения [170,171].

Несмотря на большие возможности клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики, на сегодняшний день нет ни одного объективного метода исследования, который мог бы достоверно определить степень угнетения уровня сознания, описать патофизиологические процессы вегетативного состояния и состояния минимального сознания, а также отследить реабилитационный потенциал и предсказать течение и сроки данного состояния. В большинстве случаев в качестве диагностики превалирует неврологический осмотр с использованием различных шкал, в частности шкала выхода из комы Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R 2004), который лишь позволяет фиксировать объективное состояние пациента на момент осмотра и проводить дифференциальный диагноз между ВС и СМС [172,173]. Недостаток понимания процессов нарушения сознания сказывается как на лечении пациентов с ХНС, которое направлено в основном на поддержание витальных органов методом их протезирования, профилактику тромбоэмболических осложнений, лечение инфекционных заболеваний, общий уход и противопролежневые мероприятия, а также на длительность реабилитации, так как весьма неоднозначно регламентированы длительность и методика проводимых реабилитационных мероприятий, причем выбор последних определяется доступностью реабилитационных технологий в конкретном медицинском учреждении, индивидуальной переносимостью пациента и его ответом на проводимые процедуры [174,175]. Ко всему прочему, применение вседоступных фармакологических препаратов, способствующих повышению уровня сознания, не обеспечи-

вает устойчивого положительного результата, тем самым пациенты с ХНС фактически остаются на симптоматической терапии и реабилитации [176].

Полученные результаты позволили показать, что по сравнению со здоровыми лицами у пациентов в ХКС с низким уровнем сознания вариации температуры между симметричными отделами КБП тесно связаны, температурная гетерогенность снижена, а циркадианные колебания температуры ГМ и температуры утрачены [177, 178].

В соответствии с классической концепцией о функциональных системах П. К. Анохина, для эффективно функционирующей системы характерно наличие связей средней силы между ее элементами. Чрезмерное увеличение функциональной гетерогенности системы и уменьшение силы связей между составляющими элементами разрушают систему, а снижение — делает систему «жесткой», не способной к адекватному реагированию и выполнению основных функций.

Температурная гетерогенность КБП отражает ее функциональную гетерогенность, а сильные связи между симметричными отделами коры мозга свидетельствуют об ограниченных возможностях функциональных систем ЦНС в реагировании и сопровождают состояния глубокого угнетения сознания. Восстановление умеренного уровня температурной гетерогенности мозга под влиянием курсового применения СКЦГ сопровождалось повышением уровня сознания и восстановлением функций ГМ.

Кроме того, известно, что снижение температуры ГМ способно активировать процессы нейрорегенерации и нейрогенеза, повышать нейропластичность и формировать цитопротекторный фенотип клеток мозга [179]. Обнаружение значимого снижения содержания белка S100 и увеличение HSP70 и RBM3 под влиянием курса СКЦГ демонстрируют включение молекулярных механизмов нейропротекции. Белок S100 является одним из наиболее популярных молекулярных маркеров повреждения ГМ. Его снижение позволяет судить о положительной динамике течения заболевания. Все белки, относящиеся к группе холодового и теплового шока (RBM3 и HSP70 соответственно), являются мощными нейропротекторами, способными повысить неспецифическую толерантность клеток ГМ, пре-

дупредить свободнорадикальные повреждения, уменьшить развитие воспалительного ответа на травму, затормозить проапоптотические реакции. Их увеличение у пациентов в ХКС под влиянием СКЦГ подчеркивает патогенетический характер терапии с использованием гипотермии КБП. Малозначимые изменения BDNF и практически полное отсутствие реакции других белков семейства теплового (HSP60, HSP90) и холодового шока (CIRB) могут быть связаны с особенностями выбранной методики температурного воздействия, такими как краткость сеанса гипотермии, недостаточность снижения температуры КБП, а также обширность повреждений ГМ и длительное течение заболеваний [180].

Таким образом, результаты выполненного исследования по применению селективной краниocereбральной гипотермии у пациентов с хроническими нарушениями уровня сознания свидетельствуют об эффективности разработанной и апробированной методики. Хорошая переносимость процедуры и отсутствие побочных эффектов определяют целесообразность и возможность широкого применения в отделениях интенсивной терапии, позволяющую повысить качество реабилитационных мероприятий на этапе реанимации, а также перспективность технологий температурных воздействий на ГМ при различных видах церебральных патологий.

ИТОГИ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для здоровых лиц характерна умеренная температурная гетерогенность КБП с наличием положительных связей средней силы между вариациями температуры симметричных областей, а у пациентов в ХКС с низким уровнем сознания температурная гетерогенность снижена.

2. Суточные вариации базальной температуры и температуры коры ГМ у здоровых лиц имеют циркадианную ритмичность с акрофазой в дневные часы и батифазой ночью, причем амплитуда изменений температуры коры мозга значимо больше изменений базальной температуры, а их отношения отражают положительные связи средней силы, свидетельствуя об относительной независимости регуляции температурного баланса мозга и тела.

3. У пациентов в ХКС с низким уровнем сознания после тяжелых повреждений ГМ суточные вариации базальной температуры и температуры коры ГМ отсутствуют, как и связи между изменениями температуры мозга и тела.

4. Применение неинвазивной радиотермометрии позволяет получить информацию о температуре КБП, оценить состояние температурного баланса здорового и поврежденного мозга, контролировать глубину индукции гипотермии коры мозга и исследовать динамику изменений температурной гетерогенности коры мозга в процессе проведения терапии и реабилитационных мероприятий.

5. Охлаждение кожи краниocereбральной области головы в течение 120 минут до температуры 3-7 °С позволяет снизить температуру КБП на 2,4-3,1 °С без изменения показателя базальной температуры и сопровождается значимым понижением основного обмена у здоровых лиц, а у пациентов в ХКС приводит к разнонаправленным изменениям основного обмена, свидетельствуя о разной степени поражения КБП.

6. Проведение курсов СКЦГ в составе комплекса реабилитационных мероприятий сопровождается значимым повышением уровня сознания и снижением летальности у пациентов с ХНС и находящихся в ВС и СМС.

7. Повышение уровня молекулярных маркеров регенерации и снижение уровня маркера повреждения ЦНС в сыворотке крови, а также повышение церебральной температурной гетерогенности правомочно рассматривать в качестве важных механизмов восстановления уровня сознания у пациентов в ХКС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в стационар пациентов с повреждением ГМ, находящихся в ХКС с низким уровнем сознания, наряду с проведением комплексной оценки состояния пациента мультидисциплинарной бригадой и проведением стандартных лабораторных и инструментальных исследований рекомендуется проведение РТМ ГМ.

2. При выявлении нарушений температурного баланса ГМ в комплексе со стандартной терапией и реабилитацией рекомендуется проводить курсы сеансов СКЦГ длительностью 120 мин, 10 и более процедур на курс.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение особенностей нарушения церебрального температурного баланса открывает новые возможности для разработки технологий коррекции термостаза у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга с хроническими нарушениями уровня сознания. В этой связи разработка методов, направленных на инициацию нейропротекции и формирование цитопротекторного фенотипа посредством взаимодействия молекулярных механизмов, включающих белки теплового и холодового шока, является перспективным направлением дальнейших исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ХКС — хроническое критическое состояние
- ВС — вегетативное состояние
- СМС — состояние минимального сознания
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ЦНС — центральная нервная система
- СКЦГ — селективная краниocereбральная гипотермия
- ГМ — головной мозг
- КБП — кора больших полушарий
- ЛП — левое полушарие
- ПП — правое полушарие
- ТТ — температура тела
- МОК — минутный объем крови
- АТФ — аденозинтрифосфат
- КЦГ — краниocereбральная гипотермия
- ΔT — дельта T
- ВЧД — внутричерепное давление
- ТМО — твердая мозговая оболочка
- НФГ — назофарингеальная гипотермия
- ИК — инфракрасное излучение
- ЭМИ — электромагнитное излучение
- СВЧ — сверхвысокочастотное излучение
- РТМ — радиотермометрия
- ТГ — терапевтическая гипотермия
- ЧМТ — черепно-мозговая травма
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ВАК — возбуждающие аминокислоты
- ПОЛ — перекисное окисление липидов
- tPA — *Tissue plasminogen activator*, тканевой активатор плазминогена

ФНБК — феномен невозстановленного кровотока

NMDA — *N-methyl-D-aspartate*, N-метил-D-Аспарат

ГАМК — Гамма-аминомасляная кислота

СЛР — сердечно-легочная реанимация

КОС — кислотно-основное состояние

ОТГ — общая терапевтическая гипотермия

ТТМ — *targeted temperature management*, целевое управление температурой

ПК — прекондиционирование

КК — коэффициент корреляции

NIHSS — *National Institute of Health Stroke Scale*, шкала тяжести инсульта

Национальных институтов здоровья США

Rankin scale — шкала Рэнкина

VO₂ — *Oxygen consumption*, потребление кислорода

O₂ — *oxygen*, кислород

КТ — компьютерная томография

АД — артериальное давление

ЧСС — частота сердечных сокращений

pvO₂ — *Mixed venous Oxygen Tension (mmHg)*, парциальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови (мм.рт.ст.)

СВ — сердечный выброс

REE — *resting energy expenditure*, расход энергии в состоянии покоя

УЗДГ — ультразвуковая доплерография

ШКГ — Шкала комы Глазго

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Girard, K. The chronically critically ill: to save or let die? / K. Girard, T. A. Raffin // *Respir. Care.* – 1985. – Vol. 30(5). – P. 339-347.
2. Sjoding, M. W. Chronic critical illness: a growing legacy of successful advances in critical care* / M. W. Sjoding, C. R. Cooke // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43(2). – P. 476-477. – doi: 10.1097/CCM.0000000000000780.
3. Iwashyna, T. J. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T. J. Iwashyna, E. W. Ely, D. M. Smith [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304(16). – P. 1787-1794. – doi: 10.1001/jama.2010.1553.
4. Herridge, M. S. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome / M. S. Herridge, A. M. Cheung, C. M. Tansey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348(8). – P. 683-693. – doi: 10.1056/NEJMoa022450.
5. Unroe, M. One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study / M. Unroe, J. M. Kahn, S. S. Carson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153(3). – P. 167-175. – doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00007.
6. Carson, S. S. The epidemiology and costs of chronic critical illness / S. S. Carson, P. B. Bach // *Crit. Care Clin.* – 2002. – Vol. 18(3). – P. 461-476. – doi: 10.1016/s0749-0704(02)00015-5.
7. Nakase-Richardson, R. Longitudinal outcome of patients with disordered consciousness in the NIDRR TBI model systems programs / R. Nakase-Richardson, J. Whyte, J. T. Giacino [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2012. – Vol. 29(1). – P. 59-65. – doi:10.1089/neu.2011.1829.
8. Whyte, J. Functional outcomes in traumatic disorders of consciousness: 5-year outcomes from the national institute on disability and rehabilitation research traumatic brain injury model systems / J. Whyte, R. Nakase-Richardson, F. M. Hammond [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 94(10). – P. 1855-1860. – doi:10.1016/j.apmr.2012.10.041.

9. Greer, D. M. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis / D. M. Greer, S. E. Funk, N. L. Reaven [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39(11). – P. 3029-3035. – doi: 10.1161/STROKEAHA.108.521583.

10. Fernandez, A. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome / A. Fernandez, J. M. Schmidt, J. Claassen [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68(13). – P. 1013-1019. – doi: 10.1212/01.wnl.0000258543.45879.f5.

11. Kilpatrick, M. M. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit / M. M. Kilpatrick, D. W. Lowry, A. D. Firlik [et al.] // *Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 47(4). – P. 850-856. – doi:10.1097/00006123-200010000-00011.

12. Diringer, M. N. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients / M. N. Diringer, N. L. Reaven, S. E. Funk [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2004. – Vol. 32(7). – P. 1489-1495. – doi: 10.1097/01.ccm.0000129484.61912.84. [published correction appears in *Crit. Care Med*. – 2004. – Vol. 32(10): 2170].

13. Schiffner, H. Comparative measurements of the brain and internal body temperature in cerebral circulatory stop in dogs / H. Schiffner, P. Schnabel // *Z. Exp. Chir*. 1981. – Vol. 14. – P. 302-305.

14. Шевелев, О. Краниocereбральная гипотермия в острейшем периоде ишемического инсульта: изменение степени неврологического дефицита и особенности мозгового кровотока / О. Шевелев, М. Тардов, И. Каленова [и др.] // *КМКВ*. – 2014. – Вып. 3. – С. 34-36.

15. Wang, H. Thermal Regulation of the brain-an anatomical and physiological review for clinical neuroscientists / H. Wang, M. Kim, K. P. Normoyle [et al.] // *Front Neurosci*. – 2016. – Vol. 9: 528. – doi:10.3389/fnins.2015.00528.

16. Kiyatkin, E. A. Brain temperature and its role in physiology and pathophysiology: lessons from 20 years of thermorecording / E. A. Kiyatkin // *Temperature (Austin)*. – 2019. – Vol. 6(4). – P. 271-333. – doi:10.1080/23328940.2019.1691896.

17. Tan, C. L. Regulation of body temperature by the nervous system / C. L. Tan, Z. A. Knight // *Neuron*. – 2018. – Vol. 98(1). – P. 31-48. – doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.022.

18. Клименко, Л. Л. Энергетический метаболизм мозга и металло-лигандный гомеостаз в этиопатогенезе ишемического инсульта / Л. Л. Клименко, А. В. Скальный, А. А. Турна [и др.] // *Микроэлементы в медицине*. – 2015, № 16(2). – С. 18-27.

19. Cairns, C. J. Management of hyperthermia in traumatic brain injury / C. J. Cairns, P. J. Andrews // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2002. – Vol. 8(2). – P. 106-110. doi: 10.1097/00075198-200204000-00003.

20. Шевелев, О. А. Коррекция нарушений теплового баланса головного мозга в терапии и реабилитации пациентов с церебральной патологией / О. А. Шевелев, М. В. Петрова, Ш. Х. Саидов [и др.] // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. – 2019. – № 1(4). – С. 56-63. <https://doi.org/10.36425/2658-6843-2019-4-56-63>.

21. Аваков, В. Е. Гемокоагуляция и кислотно-основное состояние при кра-ниocereбральной гипотермии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / В. Е. Аваков, И. А. Шахова // *Общая реаниматология*. – 2015. – № 11(4). – С. 41-50.

22. Mrozek, S. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury / S. Mrozek, F. Vardon, T. Geeraerts // *Anesthesiol. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012: 989487. – doi: 10.1155/2012/989487.

23. Alberts, B. *Molecular biology of the cell* / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis [et al.] / Garland Science, 4th edition, New York: 2002.

24. Guatteo, E. Temperature sensitivity of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta: involvement of transient receptor potential channels / E. Guatteo., K. K. Chung, T. K. Bowala [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2005. – Vol. 94(5). – P. 3069-3080. – doi:10.1152/jn.00066.2005.

25. Fohlmeister, J. F. Mechanisms and distribution of ion channels in retinal ganglion cells: using temperature as an independent variable / J. F. Fohlmeister, E. D. Co-

hen, E. A. Newman // *J. Neurophysiol.* – 2010. – Vol. 103(3). – P. 1357-1374. – doi: 10.1152/jn.00123.2009.

26. Yu, Y. Warm body temperature facilitates energy efficient cortical action potentials / Y. Yu, A. P. Hill, D. A. McCormick // *PLoS Comput. Biol.* – 2012. – Vol. 8(4): e1002456. – doi: 10.1371/journal.pcbi.1002456.

27. Butrov, A. V. New trends in using of therapeutic hypothermia in ischemic stroke / A. V. Butrov, O. A. Shevelev, N. N. Pulina [et al.] // *Vestnik intensivnoy terapii.* – 2016 (App. 1). – P. 69-72.

28. Shevelev, O. A. Syndrome of cerebral hyperthermia in brain lesions / O. A. Shevelev, A. V. Butrov, D. V. Cheboksarov [et al.] // *Vestnik intensivnoy terapii.* – 2015. – Issue 2. – P. 14-16.

29. Coleshaw, S. R. Impaired memory registration and speed of reasoning caused by low body temperature / S. R. Coleshaw, R. N. Van Someren, A. H. Wolff [et al.] // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* – 1983. – Vol. 55(1 Pt 1). – P. 27-31. – doi: 10.1152/jappl.1983.55.1.27.

30. Guyton A.C. and Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

31. Kalmbach, A. S. Brain surface temperature under a craniotomy / A. S. Kalmbach, J. Waters // *J. Neurophysiol.* – 2012. – Vol. 108(11). – P. 3138-3146. – doi: 10.1152/jn.00557.2012.

32. Craig, A. D. Thermosensory activation of insular cortex / A. D. Craig, K. Chen, D. Bandy, E. M. Reiman // *Nat. Neurosci.* – 2000. – P. 184-190.

33. Maloney, S. K. Absence of selective brain cooling in unrestrained baboons exposed to heat / S. K. Maloney, D. Mitchell, G. Mitchell [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(5). – P. R2059-R2067. – doi: 10.1152/ajpregu.00809.2006.

34. Shevelev, I. A. Functional imaging of the brain by infrared radiation (thermoencephalography) / I. A. Shevelev // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 56(3). – P. 269-305. – doi: 10.1016/s0301-0082(98)00038-0.

35. McGinty D., Szymusiak R. Neural control of sleep in mammals. Principles and Practice of Sleep Medicine. Eds. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. St. Louis: Elsevier. 2011. Chapter 7: 76–91.

36. Харакоз, Д. П. Температура мозга и сон / Д. П. Харакоз // Ж-л ВНД. — 2013. — Т. 63, № 1. — С. 113-124.

37. Jessen, C. Selective brain cooling in mammals and birds / C. Jessen // Jpn. J. Physiol. — 2001. — Vol. 51(3). — P. 291-301. — doi:10.2170/jjphysiol.51.291.

38. Nybo, L. Influence of intranasal and carotid cooling on cerebral temperature balance and oxygenation / L. Nybo, M. Wanscher, N. H. Secher // Front. Physiol. — 2014. — Vol. 5: 79. — doi: 10.3389/fphys.2014.00079.

39. Bain, A. R. Cerebral oxygenation and hyperthermia / A. R. Bain, S. A. Morrison, P. N. Ainslie // Front. Physiol. — 2014. — Vol. 5: 92. — doi: 10.3389/fphys.2014.00092.

40. Kovalzon, V. M. Brain temperature variations during natural sleep and arousal in white rats / V. M. Kovalzon // Physiol. Behav. — 1973. — Vol. 10: 667-670.

41. Cabanac, M. Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia / M. Cabanac, H. Brinnet // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. — 1985. — Vol. 54(2). — P. 172-176. — doi: 10.1007/BF02335925.

42. Бутров, А. В. Неинвазивное суточное термокартирование головного мозга в динамике ишемического инсульта при краниocereбральной гипотермии / А.В. Бутров, О. А. Шевелев, Д. В. Чебоксаров [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2012, № 7. — С. 62-64.

43. Mariak, Z. Direct cooling of the human brain by heat loss from the upper respiratory tract / Z. Mariak, M. D. White, J. Lewko [et al.] // J. Appl. Physiol. — 1999. — Vol. 87(5). — P. 1609-1613. — doi: 10.1152/jappl.1999.87.5.1609.

44. Obdulia, L. Effect of physiology on the temperature distribution of a layered head with external convection / L. Obdulia, Y. Bayazitoglu // Int. J. Heat and Mass Transfer. — 2003. — Vol. 46. — P. 3233-3241.

45. Попугаев, К. А. Рекомендации по управлению температурой тела в нейрореанимации / К. А. Попугаев, А. В. Ошоров, А. П. Троицкий [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2015, № 2. – С. 17-23.

46. Попугаев, К. А. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы / К. А. Попугаев, А. А. Солодов, В. С. Суряхин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2019, № 3. – С. 43-55. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903143>.

47. Henker, K. N. Disassociation between intracranial and systemic temperatures as an early sign of brain death / К. Н. Henker, E. Z. Kapsalaki, C. H. Feltes [et al.] // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 2003. – Vol. 15(2). – P. 87-89. – doi: 10.1097/00008506-200304000-00004.

48. Fleischer, C. C. The brain thermal response as a potential neuroimaging biomarker of cerebrovascular impairment / C. C. Fleischer, J. Wu, D. Qiu [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2017. – Vol. 38(11). – P. 2044-2051. – doi: 10.3174/ajnr.A5380.

49. Ошоров, А. В. Влияние церебральной гипертермии на внутричерепное давление и ауторегуляцию мозгового кровотока у пациентов с острой церебральной патологией / А. В. Ошоров, А. А. Полупан, А. А. Сычев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2021, № 85(1). – С. 68-77. – doi: 10.17116/neiro20218501168.

50. Izhar, U. Sensors for brain temperature measurement and monitoring – a review / U. Izhar, L. Piyathilaka, D. M. G. Preethichandra // Neuroscience Informatics. – 2022. – Vol. 2(4). – P. 100-106. – doi: 10.1016/j.neuri.2022.100106.

51. Stauffer, P. Non-invasive measurement of brain temperature with microwave radiometry: demonstration in a head phantom and clinical case / P. Stauffer, B. W. Snow, D. B. Rodrigues [и др.] // Neuroradiol. J. – 2014. – Vol. 27(1). – P. 3-12. – doi: 10.15274/NRJ-2014-10001.

52. Musolino, S. Portable optical fiber probe for in vivo brain temperature measurements / S. Musolino, E. P. Schartner, G. Tsiminis [и др.] // Biomed. Opt. Express. – 2016. – Vol. 7(8). – P. 3069-3077. – doi: 10.1364/BOE.7.003069.

53. Karaszewski, B. Measurement of brain temperature with magnetic resonance spectroscopy in acute ischemic stroke / B. Karaszewski, J. M. Wardlaw, I. Marshall [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 60(4). – P. 438-446. – doi: 10.1002/ana.20957.

54. Ishida, T. Brain temperature measured by magnetic resonance spectroscopy to predict clinical outcome in patients with infarction / T. Ishida, T. Inoue [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 21(2): 490. – doi: 10.3390/s21020490.

55. Макаренко, А. В. К вопросу о моделировании и анализе ИК-термокарт головного мозга человека / А. В. Макаренко, А. В. Правдивцев, М. Г. Воловик М.Г. // *Нелинейная динамика и нейронаука.* – 2011. – № 19(6). – С. 145-155.

56. Campos, F. Glutamate excitotoxicity is the key molecular mechanism which is influenced by body temperature during the acute phase of brain stroke / F. Campos, M. Pérez-Mato, J. Agulla [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(8): e44191. – doi: 10.1371/journal.pone.0044191.

57. Tahir, H. Non-invasive devices for early detection of breast tissue oncological abnormalities using microwave radio thermometry / H. Tahir, E. Shah, C. D. Siores // *Advances in Cancer Therapy.* – 2011. – P. 447-476. – doi: 10.5772/23586.

58. Fear, E. C. Enhancing breast tumor detection with near-field imaging / E. C. Fear, S. C. Hagness, P. M. Meaney [et al.] // *IEEE Microwave Magazine.* – 2002. – Vol. 3. – P. 48-56.

59. Gabriel C. Compilation of the dielectric properties of body tissues at RF and microwave frequencies. Report N.AL/OE-TR-1996-0037. Occupational and environmental health directorate, Radiofrequency Radiation Division. Brooks Air Force Base, Texas (USA), 1996, 21 p.

60. Surowiec, A. J. Dielectric properties of breast carcinoma and the surrounding tissues / A. J. Surowiec, S. S. Stuchly, J. B. Barr [et al.] // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1988. – Vol. 35(4). – P. 257-263. – doi: 10.1109/10.1374.

61. Веснин, С. Г. Математическое моделирование собственного излучения тканей человека в микроволновом диапазоне / С. Г. Веснин, М. К. Седанкин // *Биомедицинская радиоэлектроника.* – 2010, Вып. 9. – С. 33-43.

62. Колесов, С. Н. Тепловидение и радиотермометрия при черепно-мозговой травме: клиническое руководство по черепно-мозговой травме / С. Н. Колесов, М. Г. Воловик, П. Я. Кравец; под ред. А. Н. Коновалова. – Москва: «Антидор», 1998. — С. 429-439.

63. Losev, A. G. Data mining of microwave radiometry data in the diagnosis of breast cancer / A. G. Losev, V. V. Levshinskiy // *Mathematical Physics and Computer Simulation*. – 2017. – Vol. 5(20). – P. 49-62. – doi: 10.15688/mpcm.jvolsu.2017.5.6.

64. Levshinskii, V. V. Mathematical models for analyzing and interpreting microwave radiometry data in medical diagnosis / V. V. Levshinskii // *Journal of Computational and Engineering Mathematics*. – 2021. – Vol. 8(1). – P. 3-12. – doi: 10.14529/jcem210101.

65. Поляков, М.В. Применение результатов компьютерного моделирования и методов машинного обучения при анализе данных микроволновой радиотермометрии / М. В. Поляков, И. Е. Попов, А. Г. Лосев А.Г. [и др.] // *Математическая физика и компьютерное моделирование*. – 2021. – № 24 (2). – С. 27–37. DOI: 10.15688/mpcm.jvolsu.2021.2.3.

66. Петриков, С. С. Использование гипотермии под контролем микроволновой радиотермометрии у больного с геморрагическим инсультом / С. С. Петриков, Г. Р. Рамазанов, Д. В. Чебоксаров [и др.] // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. – 2022. – № 9. – С. 691-702.

67. Чебоксаров, Д. В. Влияние острой фокальной ишемии на температурный баланс головного мозга / Д. В. Чебоксаров, О. А. Шевелев, А. В. Бутров А.В. [и др.] // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2014. – № 3. – С. 12-20.

68. Смоленский, А. В. Профилактика осложнений спортивной черепно-мозговой травмы / А. В. Смоленский, О. А. Шевелев, М. В. Петрова [и др.] // *Спортивная медицина: наука и практика*. – 2022. – № 12(1). – С. 64-72. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.1.3>.

69. Ishida, T. Brain temperature measured by magnetic resonance spectroscopy to predict clinical outcome in patients with infarction / T. Ishida, T. Inoue, T. Inoue [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 21(2): 490. – doi: 10.3390/s21020490.

70. Lu, H. Y. Prognostic value of circadian brain temperature rhythm in basal ganglia hemorrhage after surgery / H. Y. Lu, A. P. Huang, L. T. Kuo // *Neurol. Ther.* – 2021. – Vol. 10(2). – P. 1045-1059. – doi: 10.1007/s40120-021-00283-y.

71. Kropyvnytsky, I. Circadian rhythm of temperature in head injury / I. Kropyvnytsky, F. Saunders, M. Pols [et al.] // *Brain Inj.* – 2001. – Vol. 15(6). – P. 511-518. – doi: 10.1080/02699050010007515.

72. Kropyvnytsky, I. Changes in body temperature rhythm after traumatic brain injury / I. Kropyvnytsky, V. Shevaga, I. Goscinski // *Biological Rhythm Research*. – 1999. – Vol. 30. – P. 82-90.

73. Shevelev, O. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements / O. Shevelev, M. Petrova, A. Smolensky [et al.] // *Drug Discov Today*. – 2022. – Vol. 27(3). – P. 881-889. – doi: 10.1016/j.drudis.2021.11.004

74. Шевелев, О. А. Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга / О. А. Шевелев, А. В. Бутров, Д. В. Чебоксаров [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2017. – № 95 (4). – С. 302-309. – doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-4-302-309.

75. Пирадов, М. В. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания / М. В. Пирадов, Н. А. Супонева, Д. В. Сергеев [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – № 12. – С. 6-15. – doi: 10.25692/ACEN.2018.5.1.

76. Судаков, К. В. Функциональные системы. — М.: «Издательство РАМН», 2011. – 320 с.

77. Зозуля, С. А. Тепловой баланс головного мозга и маркеры воспалительной реакции у пациентов с шизофренией / С. А. Зозуля, О. А. Шевелев, Д. В. Тихонов [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2022. – Т. 137, № 4. – С. 522-526. – doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-522-526.

78. Rzechorzek, N. M. A daily temperature rhythm in the human brain predicts survival after brain injury / N. M. Rzechorzek, M. J. Thrippleton, F. M. Chappell [et al.] // *Brain*. – 2022. – Vol. 145(6). – P. 2031-2048. – doi: 10.1093/brain/awab466.

79. Bigelow, Wg. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia / Wg. Bigelow, Jc. Callaghan, Ja. Hopps // *Ann. Surg.* – 1950. – Vol. 132(3). – P. 531-539. – doi: 10.1097/00000658-195009000-00018.

80. Лабори, А. Гиббернотерапия в медицинской практике / А. Лабори, П. Гюгенар – М., 1956.

81. Laborit H., Huguenard P., Bastit G. Pratique de l'hibernotherapie en chirurgie et en medecine. Paris, Masson et Cie ed., 1954.

82. Неговский, В. А. Оживление организма и искусственная гипотермия / В. А. Неговский – М.: Медгиз, 1960. – 303 с.

83. Ricca, R. A. Effect of environmental traumatic shock in dogs / R. A. Ricca [et al.] // *J. Clin. Investing.* – 1945. – Vol. 24. – P. 127-139.

84. Чебоксаров, Д. В. Диагностические возможности неинвазивного термомониторинга головного мозга / Д. В. Чебоксаров, А. В. Бутров, О. А. Шевелев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 66-69.

85. McCrary, M. R. Ischemic stroke mechanisms, prevention, and treatment: the anesthesiologist's perspective / M. R. McCrary, W. Song, W. Ling // *Journal of Anesthesia and Perioperative Medicine*. – 2017. – Vol. 4(2). – P. 76-86.

86. Deb, P. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis / P. Deb, S. Sharma, K. M. Hassan // *Pathophysiology*. – 2010. – Vol. 17(3). – P. 197-218. – doi: 10.1016/j.pathophys.2009.12.001.

87. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова – М.: Медицина, 2001. – 327 с.

88. Doll, D. N. Mitochondrial crisis in cerebrovascular endothelial cells opens the blood-brain barrier / D. N. Doll, H. Hu, J. Sun [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(6). – P. 1681-1689. – doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009099.

89. Wang, H. Intra-arrest selective brain cooling improves success of resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest / H. Wang, D. Barbut, M. S. Tsai [et al.] // *Resuscitation*. – 2010. – Vol. 81(5). – P. 617-621. – doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.01.027.

90. Dietrich, W. D. Morphological manifestations of reperfusion injury in brain / W. D. Dietrich // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 723. – P. 15-24.

91. Yellon, D. M. Myocardial reperfusion injury / D. M. Yellon, D. J. Hausenloy // *N. England J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1121-1135.

92. Lundbye, J. B. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Clinical application and management / J. B. Lundbye – London: Springer, 2012, P. 122.

93. Tahir, R. A. Therapeutic hypothermia and ischemic stroke: a literature review / R. A. Tahir, A. H. Pabaney // *Surgical Neurology International*. – 2016. – Vol. 7(Suppl 14). – P. S381-S386. – doi: 10.4103/2152-7806.183492.

94. Bust, K. M. Hypoxic ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms / K. M. Bust, D. M. Greeg // *Neurorehabilitation*. – 2010. – Vol. 26. – P. 5-13.

95. Hoesch, R. E. Coma after global ischemic brain injury: pathophysiology and emerging therapies / R. E. Hoesch, M. A. Koenig, R. G. Geocadin // *Crit. Care Clin.* – 2008. – Vol. 24. – P. 25-44.

96. Redmond, J. M. Glutamate excitotoxicity: a mechanism of neurologic injury associated with hypothermic circulatory arrest / J. M. Redmond, A. M. Gillinov, K. J. Zehr [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 107(3). – P. 776-787.

97. Dietrich, W. D. Morphological manifestations of reperfusion injury in brain / W. D. Dietrich // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 723. – P. 15-24.

98. Szydlowska, K. Calcium, ischemia and excitotoxicity / K. Szydlowska, M. Tymianski // *Cell Calcium*. – 2010. – Vol. 47(2). – P. 122-129. – doi: 10.1016/j.ceca.2010.01.003.

99. Simon, R. P. Acidotoxicity trumps excitotoxicity in ischemic brain / R. P. Simon // Arch. Neurol. – 2006. – Vol. 63(10). – P. 1368-1371. doi:10.1001/archneur.63.10.1368.
100. Wahlgren, N. G. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies--the need for new approaches / N. G. Wahlgren, N. Ahmed // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – Vol. 17 (Suppl 1). – P. 153-166. – doi: 10.1159/000074808.
101. Chan, P. H. Role of oxidants in ischemic brain damage / P. H. Chan // Stroke. – 1996. – Vol. 27(6). – P. 1124-1129. – doi.org/10.1161/01.str.27.6.1124.
102. Bokesch, P. M. Immediate-early gene expression in ovine brain after hypothermic circulatory arrest: effects of aptiganel / P. M. Bokesch, D. P. Halpin, W. R. Ranger [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 64(4). – P. 1082-1088. – doi: 10.1016/s0003-4975(97)00801-1.
103. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333(24). – P. 1581-1587. – doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
104. Brott, T. Thrombolytic therapy for stroke / T. Brott // Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. – 1991. – Vol. 3(2). – P. 91-113.
105. Dietrich, W. D. Morphological manifestations of reperfusion injury in brain / W. D. Dietrich // Ann. N Y Acad. Sci. – 1994. – Vol. 723. – P. 15-24.
106. Sterz, F. Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs / F. Sterz, Y. Leonov, P. Safar [et al.] // Resuscitation. – 1992. – Vol. 24(1). – P. 27-47. – doi: 10.1016/0300-9572(92)90171-8.
107. Ernster, L. Biochemistry of reoxygenation injury / L. Ernster // Crit. Care Med. – 1988. – Vol. 16(10). – P. 947-953. – doi: 10.1097/00003246-198810000-00005.
108. Wong, C. H. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury / C. H. Wong, P. J. Crack // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15(1). – P. 1-14. – doi: 10.2174/092986708783330665.

109. Lampe, J. W. State of the art in therapeutic hypothermia / J. W. Lampe, L. B. Becker // *Annu. Rev. Med.* – 2011. – Vol. 62. – P. 79-93. – doi: 10.1146/annurev-med-052009-150512.

110. Azmoon, S. Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia / S. Azmoon, C. Demarest, A. L. Pucillo [et al.] // *Cardiol. Rev.* – 2011. – Vol. 19(3). – P. 108-114. – doi: 10.1097/CRD.0b013e31820828af.

111. Prandini, M. N. Regional mild hypothermia in the protection of the ischemic brain / M. N. Prandini, S. N. Lacanna, P. R. Valente [et al.] // *Acta Cirurgica Brasileira.* – 2002. – Vol. 17(4). – P. 232-235. – doi:10.1590/s0102-86502002000400006.

112. Prandini, M. N. Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation / M. N. Prandini, A. Neves Filho, A. J. Lapa [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2005. – Vol. 63(3B). – P. 779-784. – doi: 10.1590/s0004-282x2005000500012.

113. Mirto, N. Mild hypothermia reduces brain inflammation / N. Mirto [et al.] // *Arq. Neuro-Psiquiatr.* – 2006. – Vol. 69(3).

114. Bernard, S. A. Induced hypothermia in critical care medicine: a review / S. A. Bernard, M. Buist // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31(7). – P. 2041-2051. – doi: 10.1097/01.CCM.0000069731.18472.61.

115. Polderman, K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia / K. H. Polderman // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37(7 Suppl). – P. S186-S202. – doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.

116. Hossmann, K. A. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats / K. A. Hossmann // *Crit. Care Med.* – 1988. – Vol. 16(10). – P. 964-971. – doi: 10.1097/00003246-198810000-00007.

117. Leonov, Y. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs / Y. Leonov, F. Sterz, P. Safar [et al.] // *Stroke.* – 1990. – Vol. 21(11). – P. 1600-1606. – doi: 10.1161/01.str.21.11.1600.

118. Dietrich, W. D. Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats / W. D. Dietrich, R. Busto,

O. Alonso [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1993. – Vol. 13(4). – P. 541-549. – doi: 10.1038/jcbfm.1993.71.

119. Hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346(8). – P. 549-556. – doi: 10.1056/NEJMoa012689. [Erratum in: *N Engl J Med* 2002 May 30;346(22):1756].

120. Nagao, K. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital / K. Nagao, N. Hayashi, K. Kanmatsuse [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36(3). – P. 776-783. – doi: 10.1016/s0735-1097(00)00779-8.

121. Holzer, M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis / M. Holzer, S. A. Bernard, S. Hachimi-Idrissi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33(2). – P. 414-418. – doi: 10.1097/01.ccm.0000153410.87750.53.

122. Holzer, M. Induced hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis / M. Holzer, S. Bernard, S. Hachimi-Idrissi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 32. – P. 112-118.

123. Hypothermia after cardiac arrest Study G Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest // *N. Engl. J. Med.* 2002, 346(8), 549-556.

124. Hemmen, T. M. Hypothermia after acute ischemic stroke / T. M. Hemmen, P. D. Lyden // *J. Neurotrauma.* – 2009. – Vol. 26(3). – P. 387-391. – doi: 10.1089/neu.2008.0574.

125. Lyden, P. D. Intravascular cooling in the treatment of stroke (ICTuS): early clinical experience / P. D. Lyden, R. L. Allgren, K. Ng [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 14(3). – P. 107-114. – doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.01.001.

126. Kammersgaard, L. P. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the

Copenhagen Stroke Study / L. P. Kammersgaard, B. H. Rasmussen, H. S. Jørgensen [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31(9). – P. 2251-2256. – doi: 10.1161/01.str.31.9.2251.

127. Hemmen, T. M. Induced hypothermia for acute stroke / T. M. Hemmen, P. D. Lyden // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38(2 Suppl). – P. 794-799. – doi: 10.1161/01.STR.0000247920.15708.fa.

128. Den Hertog, H. M. Cooling therapy for acute stroke / H. M. Den Hertog, H. B. van der Worp, M. C. Tseng [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 130. – P. 3063-3074.

129. Hemmen, T. M. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results / T. M. Hemmen, R. Raman, K. Z. E. A. Guluma // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 2265-2270.

130. Шевелев, О. А. Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга / О. А. Шевелев, А. В. Бутров, Д. В. Чебоксаров [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2017. – № 95 (4). – С. 302-309.

131. Krieger, D. W. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? / D. W. Krieger, M. A. Yenari // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35(6). – P. 1482-1489. – doi: 10.1161/01.STR.0000126118.44249.5c.

132. Stenzel-Poore, M. P. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states / M. P. Stenzel-Poore, S. L. Stevens, Z. Xiong [et al.] // *Lancet*. – 2003. – vol. 362(9389). – P. 1028-1037. – doi: 10.1016/S0140-6736(03)14412-1.

133. Stenzel-Poore, M. P. Genomics of preconditioning / M. P. Stenzel-Poore, S. L. Stevens, R. P. Simon // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35(11 Suppl 1). – P. 2683-2686. – doi: 10.1161/01.STR.0000143735.89281.bb.

134. Stenzel-Poore, M. P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis / M. P. Stenzel-Poore, S. L. Stevens, J. S. King [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38(2 Suppl). – P. 680-685. – doi: 10.1161/01.STR.0000251444.56487.4c.

135. Murry, C. E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C. E. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74(5). – P. 1124-1136. – doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124.

136. Lange, R. Preservation of high-energy phosphates by verapamil in reperfused myocardium / R. Lange, J. Ingwall, S. L. Hale [et al.] // *Circulation*. – 1984. – Vol. 70(4). – P. 734-741. – doi: 10.1161/01.cir.70.4.734.

137. Murry, C. E. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning / C. E. Murry, V. J. Richard, R. B. Jennings [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260(3 Pt 2). – P. H796-H804. – doi: 10.1152/ajpheart.1991.260.3.H796.

138. Kuzuya, T. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia / T. Kuzuya, S. Hoshida, N. Yamashita [et al.] // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 72(6). – P. 1293-1299. – doi: 10.1161/01.res.72.6.1293.

139. Глазачев, О. С. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации / О. С. Глазачев, Н. П. Лямина, Г. К. Спирина // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – № 26(5). – С. 4426. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4426.

140. Новиков, В. Е. Фармакологическое прекондиционирование: возможности и перспективы // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова // – 2020. – № 19 (2). – С. 36-49.

141. Przyklenk, K. Ischemic preconditioning: exploring the paradox / K. Przyklenk, R. A. Kloner // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1998. – Vol. 40(6). – P. 517-547. – doi: 10.1016/s0033-0620(98)80002-9.

142. Царенко, С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С. В. Царенко – М.: Медицина, 2009. – 384 с.

143. Чебоксаров, Д. В. Радиотермометрия головного мозга при краниоцеребральной гипотермии в остром периоде ишемического инсульта: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 / Чебоксаров Дмитрий Васильевич; [Место

защиты: Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского]. – Москва, 2015. – 27 с.

144. Walters, P. The effect of intermittent head cooling on aerobic performance in the heat / P. Walters, N. Thom, K. Libby [et al.] // *J. Sports Sci. Med.* – 2017. – Vol. 16(1). – P. 77-83.

145. Шевелев, О. А. Профилактика алопеции при химиотерапии с помощью краниocereбрального охлаждения: метод. пособие / О. А. Шевелев, М. Ю. Бяхов — М.: Медиамед, 2005. — 28 с.

146. Andresen, M. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries / M. Andresen, J. T. Gazmuri, A. Marín [et al.] // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 23: 42. – doi: 10.1186/s13049-015-0121-3.

147. Wang, H. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet / H. Wang, W. Olivero, G. Lanzino [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 100(4). – P. 232-239. – doi: 10.3171/jns.2004.100.2.0272.

148. Дерягин, М. Н. Краниocereбральная гипотермия в хирургии сонных артерий: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.37, 14.00.44 / Дерягин Михаил Николаевич; [Место защиты: Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина]. – Новосибирск, 2004. – 19 с.

149. Шевелев, О. А. Краниocereбральная гипотермия — методика защиты мозга в неотложных состояниях / О. А. Шевелев, А. В. Бутров, Е. А. Евдокимов [и др.] // *Новости анестезиологии и реаниматологии.* – 2009. – № 1. – С. 15-19.

150. Шевелев, О. А. Технологии лечебной гипотермии в интенсивной терапии и реаниматологии / О. А. Шевелев, А. В. Бутров // *Неотложная медицина.* – 2010. – №3. – С. 45-49.

151. Торосян, Б. Д. Краниocereбральная гипотермия — эффективное средство нейропротекции у пациентов с инфарктом мозга / Б. Д. Торосян, А. В. Бутров, О. А. Шевелев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2018. – № 63 (3). – С. 58-63. – doi: 10.17116/anaesthesiology201803158.

152. Бутров, А. В. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза / А. В. Бутров, Б. Д. Торосян, Д. В. Чебоксаров [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 75–81.

153. Шевелев, О. А. Краниocereбральная гипотермия как метод терапии нарушений температурного баланса головного мозга у пациентов в посткоматозном периоде / О. А. Шевелев, Ш. Х. Саидов, М. В. Петрова [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – № 2 (1). – С. 11-19.

154. Исраилова, В. К. Изучение эффективности метода краниocereбральной гипотермии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В. К. Исраилова, Б. К. Сулейменов, Г. К. Айткожин [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3 (2). – С. 126-130.

155. Harris, S. RhinoChill(®)-more than an «ice-cream headache (1)» serious adverse event related to transnasal evaporative cooling / S. Harris, J. Bansbach, I. Dietrich [et al.] // Resuscitation. – 2016. – Vol. 103. – P. e5-e6. – doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.01.036.

156. Аваков В.Е., Шахова И.А. Малоинвазивная гипотермия головного мозга. Проблемы и пути решения. – Ташкент, Torprint 2015. – С. 218.

157. Fazel Bakhsheshi, M. A new approach to selective brain cooling by a Ranque-Hilsch vortex tube / M. Fazel Bakhsheshi, Y. Wang, L. Keenlside [et al.] // Intensive Care Med. Exp. – 2016. – Vol. 4(1): 32. – doi: 10.1186/s40635-016-0102-5.

158. Чебоксаров, Д. В. Радиотермометрия головного мозга при краниocereбральной гипотермии в остром периоде ишемического инсульта: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 / Чебоксаров Дмитрий Васильевич; [Место защиты: Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского]. – Москва, 2015. – 27 с.

159. Торосян, Б. Д. Краниocereбральная гипотермия в остром периоде ишемического инсульта: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 / Торосян Баграт Джоникович; [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского]. – Москва, 2018. – 28 с.

160. Шарина, И. А. Краниocereбральная гипотермия в комплексной терапии острейшего периода ишемического инсульта: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Шарина Ирина Анатольевна; [Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова]. – Москва, 2019. – 25 с.

161. Исраилова, В. К. Изучение эффективности метода краниocereбральной гипотермии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В. К. Исраилова, Б. К. Сулейменов, Г. К. Айткожин [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3-2. – С. 126-130

162. Бояринцев, В. В. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии / В. В. Бояринцев, С. В. Журавлев, В. Н. Ардашев [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – № 53 (4). – С. 59-64. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64.

163. Шевелев, О. А. Гипотермия головного мозга в терапии церебральных поражений. Теория и практика / О. А. Шевелев, А. В. Гречко, М. В. Петрова [и др.] – М.: Кнорус, 2020. – С. 157-159.

164. Roberts A.H. Brain damage in boxers. Pittman Medical Scientific Publishing, 1969. P. 219.

165. Laureus, S. Brain function in coma, vegetative state and related disorders / S. Laureus, A. M. Owen, N. D. Schiff // The Lancet Neurology. – 2004. – Vol. 3. – P. 537-544.

166. Петрова, М. В. Влияние селективной гипотермии коры больших полушарий на метаболизм у пациентов с длительным нарушением сознания / М. В. Петрова, Э. М. Менгисту, О. А. Шевелев [и др.] // Клиническое питание и метаболизм. – 2021. – № 4 (2). – С. 184-191.

167. Пирадов, М. А. Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева,

И. А. Вознюк [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2020. — № 14 (1). — С. 5-16. — doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1.

168. Giacino, J. T. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science / J. T. Giacino, J. J. Fins, S. Laureys [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* — 2014. — Vol. 10(2). — P. 99-114. — doi: 10.1038/nrneurol.2013.279.

169. Lai, Y. Mitochondrial heat shock protein 60 is increased in cerebrospinal fluid following pediatric traumatic brain injury / Y. Lai, C. Stange, S. R. Wisniewski [et al.] // *Dev. Neurosci.* — 2006. — Vol. 28(4-5). — P. 336-341. doi.org/10.1159/000094159.

170. Marik, P. E. The cost of dying / P. E. Marik // *American Journal of Critical Care.* — 1995. — Vol. 4(1). — P. 56-58.

171. Гречко, А. В. Реабилитация пациентов в хронических критических состояниях вследствие повреждений головного мозга в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии: опыт федерального научно-клинического центра / А. В. Гречко, И. В. Молчанов, М. В. Петрова [и др.] // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. — 2018. — № 21 (1-2). — С. 22-29. — doi: 10.18821/1560-9537-2018-21-1-22-29.

172. Мочалова, Е. Г. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы – стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания / Е. Г. Мочалова, Л. А. Легостаева, А. А. Зимин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2018. — № 3. — С. 25-31. — doi: 10.17116/jnevro20181183225-31.

173. Lucca, L. F. Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised / L. F. Lucca, D. Lofaro, L. Pignolo [et al.] // *BMC Neurol.* — 2019. — Vol. 19(1): 68. — doi: 10.1186/s12883-019-1293-7.

174. Rohaut, B. Uncovering consciousness in unresponsive ICU patients: Technical, Medical and Ethical Considerations / B. Rohaut, A. Eliseyev, J. Claassen // *Crit. Care.* — 2019. — Vol. 23(1): 78. — doi: 10.1186/s13054-019-2370-4.

175. Shinoda, J. Multidisciplinary attentive treatment for patients with chronic disorders of consciousness following severe traumatic brain injury in the NASVA of

Japan / J. Shinoda, Y. Nagamine, S. Kobayashi [et al.] // *Brain Inj.* – 2019. – Vol. 33(13-14). – P. 1660-1670. – doi: 10.1080/02699052.2019.1667535.

176. Sharma-Virk, M. Intensive neurorehabilitation for patients with prolonged disorders of consciousness: protocol of a mixed-methods study focusing on outcomes, ethics and impact / M. Sharma-Virk, W. S. van Erp, J. C. M. Lavrijsen [et al.] // *BMC Neurol.* – 2021. – Vol. 21(1): 133. – doi: 10.1186/s12883-021-02158-z.

177. Шевелев, О. А. Метод микроволновой радиотермометрии в исследованиях циркадных ритмов температуры головного мозга / О. А. Шевелев, М. В. Петрова, М. Ю. Юрьев [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2022. – Т. 173, № 3. – С. 380-383.

178. Shevelev, O. A. Study of brain circadian rhythms in patients with chronic disorders of consciousness and healthy individuals using microwave radiometry / O. A. Shevelev, M. V. Petrova, M. Y. Yuriev [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12(8): 1777. – doi: 10.3390/diagnostics12081777.

179. Kurisu, K. Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease / K. Kurisu, J. Y. Kim, J. You [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26(29). – P. 5430-5455. – doi: 10.2174/0929867326666190506124836.

180. Shevelev, O. A. Correction of local brain temperature after severe brain injury using hypothermia and medical microwave radiometry (MWR) as companion diagnostics / O. A. Shevelev, M. V. Petrova, E. M. Mengistu [et al.] // *Diagnostics (Basel).* 2023. – Vol. 13(6): 1159. – doi: 10.3390/diagnostics13061159.