

Менгисту Эльяс Месфин

**НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТЕПЛОВОГО 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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова и кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **Шевелев Олег Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор **Петрова Марина Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Солодов Александр Анатольевич**

доктор медицинских наук, доцент, директор научно-исследовательского института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России

**Сергеева Светлана Павловна**

доктор медицинских наук, доцент, врач-невролог ООО «Клиника Сесиль +»

**Бояринов Геннадий Андреевич**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится « 25 » сентября 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.006 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте: <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

ПДС 0300.006 кандидат медицинских наук

Горячев Вячеслав Александрович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Современные методики интенсивной терапии позволяют спасти 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) [Girard K. et al., 1985; Sjoding M. W. et al., 2015]. Число пациентов данной категории увеличивается, что создает значительную социальную и медико-экономическую проблему [Iwashyna T. J. et al., 2010; Herridge M. et al., 2003, Unroe M. et al., 2010, Carson S. et al., 2002]. 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 [Nakase-Richardson R, et al., 2011; Whyte J. et al., 2012]. 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 [Greer D. et al., 2008; Fernandez A. et al., 2007; Mrozek S. et al., 2012, Diringier M. et al., 2004]. Нарушения церебральной терморегуляции может протекать скрыто, без изменений базальной температуры, что подчеркивает диагностическое значение исследований температуры ГМ [Schiffner H. et al., 1981]. При острых повреждениях ГМ применение церебральной гипотермии с контролем температуры мозга продемонстрировало хороший клинический результат, в основе которого лежат механизмы метаболической и эпигенетической нейропротекции [Шевелев О. А. и соавт., 2014], 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 холодого 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 холодового 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 холодового 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 терморегуляций 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 калориметрии 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.; 6<sup>th</sup> European congress on neurology and brain disorders & 3<sup>rd</sup> 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Характеристика доклинической и клинических групп исследований**

Все процедуры были одобрены Этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (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, используемых клинических методов, возможных последствий и осложнений, проводимых в рамках данного исследования. Если вследствие тяжести состояния пациент не мог дать информированное согласие и 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 ХНС, развившейся после тяжелых очаговых повреждений (последствие инфаркта ГМ, последствие геморрагического инсульта, тяжелые ЧМТ) ГМ, находившихся на стационарном лечении в отделениях реанимации ФГБНУ ФНКЦ РР.

**Критерии включения здоровых лиц в исследование:** исходная температура в аксиллярной области: 36,0-37,0 °С, возраст >18 лет и < 80 лет.

**Критерии невключения здоровых лиц:** психоэмоциональный стресс, любая принимаемая фармакотерапия, наличие в анамнезе ЧМТ, в том числе сотрясений ГМ, любые воспалительные процессы и соматические заболевания.

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

**Критерии включения пациентов в исследование:** давность заболевания от 30 до 60 дней, наличие очагового повреждения ГМ, оценка по шкале CRS-R  $\leq 13$  баллов.

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

**Критерии исключения пациентов из исследования:** нежелание пациента или 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:**

#### **Доклинический этап**

Исследование провели в группе здоровых лиц на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института (МИ) РУДН. В исследовании участвовали 20 здоровых лиц (9 мужчин, 11 женщин, средний возраст — 29,3 года). 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 провели у 33 пациентов (12 мужчин, 11 женщин, средний возраст — 49,4 лет), поступивших в отделение реанимации ФНКЦ РР. Регистрировали температуру ГМ, проводили оценку суточной динамики церебральной температуры, влияния СКЦГ на основной обмен.

##### **2-й этап**

В исследование включили 111 пациентов, поступивших в ФНКЦ РР в отделение реанимации. Пациенты были рандомизированы по двум группам. Оценивали уровень сознания по шкале CRS-R, измеряли температуру КБП и температуру тела (ТТ, аксиальная температура), выполняли принятое в ФНКЦ РР полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, определяли уровень биологических маркеров повреждения и регенерации ЦНС в сыворотке крови. Пациенты, соответствующие критериям включения, были распределены по группам случайным образом с помощью «метода конвертов», формируя основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). В группу ОГ ( $n=60$  пациентов) вошли две подгруппы. В первую подгруппу (ОГ1) вошли пациенты с данными по шкале CRS-R менее 6 баллов (BC,  $n=39$ ). Женщины (Ж) — 15 (возраст  $36,7 \pm 4,4$  года), мужчины (М) — 24 (возраст  $43,3 \pm 3,4$  года). Во вторую подгруппу (ОГ2) вошли пациенты с данными по шкале CRS-R 7-13 баллов (СМС-минус,  $n=21$ ). Ж — 7 (возраст  $44,6 \pm 7,7$ ), М — 14 (возраст

47,5±3,2). Группа ГС (n=51 пациент) также включала две подгруппы. В первую подгруппу (ГС1) вошли пациенты в ВС (n=32). Ж — 20 (возраст 46,9±3,2), М — 12 (возраст 44,1±4,1). Во вторую подгруппу (ГС2) включены пациенты в СМС-минус (n=19). Ж — 10 (возраст 56,1±3,5), М — 9 (возраст 49,2± 3,0). 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 подгрупп ОГ помимо стандартной фармакотерапии и базовых реабилитационных мероприятий проводили двухчасовые ежедневные сеансы СКЦГ в течение 10 дней. 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 день наблюдения.

### **Методики исследования**

**Неинвазивная радиотермометрия (РТМ) ГМ.** Температуру КБП измеряли при помощи радиотермометра «РТМ-01-РЭС» (ООО «РЭС», РФ) путем регистрации мощности собственно электромагнитного излучения тканей мозга в микроволновом диапазоне (3–4 ГГц). Измерения производили в проекции стандартных 18 областей КБП (9 симметричных областей в каждом полушарии).

**Методика селективной краниocereбральной гипотермии.** СКЦГ проводили с использованием аппарата терапевтической гипотермии «АТГ-01» (Концерн «Калашников», РФ). Охлаждали кожу всей поверхности краниocereбральной области головы до 3-7 °С и поддерживали на данном уровне в течение процедуры длительностью 120 минут. Контролировали температуру мозга (ТМ) и температуру тела (ТТ). До и после окончания сеанса гипотермии регистрировали основные параметры (АД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>).

**Методика измерения основного обмена методом непрямой калориметрии.** Общий обмен исследовали методом непрямой калориметрии на аппарате Ultima series (MGC Diagnostics, США). Измерения проводили 30 минут перед процедурой СКЦГ и за 30 минут до ее окончания на фоне гипотермии, также регистрировали REE и RQ (расход энергии и дыхательный коэффициент).

**Клинические методы исследования.** Очаговые повреждения ГМ были подтверждены катamnестическими данными предыдущих госпитализаций, а также заключениями инструментальных, клинических и лабораторных исследований в ФНКЦ РР. В сыворотке крови определяли нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), белок S-100 общий (αβ-ββ), 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).

**Методика оценки уровня сознания у пациентов с ХНС.** Уровень сознания оценивали по шкале Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R, 2004) при участии опытных специалистов-неврологов со стажем работы более 5 лет.

**Статистические методы.** Для хранения и статистической обработки данных использовалась программа MS Excel (пакет офисных приложений Microsoft Office 2018). Для анализа результаты переносили в «статистический пакет для социальных наук» (IBM SPSS statistics software package 21.0). 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Доклинический этап

**Исследование теплового баланса в норме.** У здоровых лиц усредненная температура левого (ЛП) и правого (ПП) полушарий практически не отличалась, составив  $36,74 \pm 0,37$  °C и  $36,64 \pm 0,32$  °C (соответственно). 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.

Корреляционный анализ между 9 симметричными областями измерения температуры ЛП и ПП показал, что для здоровых лиц характерны положительные связи средней силы, а значения КК варьируются в пределах от 0,505 до 0,749, что свидетельствовало об умеренной температурной гетерогенности. Максимальная разница температуры между относительно холодными и разогретыми областями мозга ( $\Delta T$ ) у здоровых лиц не превышала 2,5 °C, составив в среднем  $2,1 \pm 0,2$  °C.

Для оценки циркадианных ритмов температуры КБП и температуры тела измеряли температуру лобных отделов коры и ТТ каждые 4 часа на протяжении 52 часов. Максимальные значения температуры в ЛП и ПП были зарегистрированы в 1-е и 2-е сутки в 16:00 ч, минимальные — в 4:00 ч. Суточная динамика ТТ имела такую же тенденцию, что и ТГМ, отличаясь по амплитуде и периодичности: максимум в 1-е и 2-е сутки в 16:00 ч, минимум — в 4:00 ч. Мезор температуры ЛП составлял 36,3 °C, ПП — 36,2 °C, ТТ — 36,3 °C. Периоды одного полного колебания температуры для обоих полушарий строго соответствовали 24 часам. Период колебания ТТ 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 3-и 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 ТТ ( $p < 0,05$ ). Амплитуда колебаний температуры ЛП составляла 1,1-1,2 °С, ПП — 1,2-1,4 °С, ТТ — 0,4-0,7 °С. При проведении корреляционного анализа были выявлены сильные значимые положительные связи между вариациями температуры ЛП и ПП в течение суток ( $r = 0,899$ ), тогда как связи между изменениями температуры ЛП, ПП и ТТ оказались средней силы ( $r = 0,446$  и  $r = 0,425$  соответственно), что свидетельствовало об относительной независимости регуляции церебральной и базальной температуры.

**Оценка влияния краниocereбральной гипотермии на температуру тела, температуру ГМ, уровень основного обмена на фоне проводимого двухчасового сеанса СКЦГ.** В группе здоровых лиц двухчасовой сеанс СКЦГ не выявил значимого влияния на базальную температуру: до СКЦГ  $36,5 \pm 0,58$  °С, после —  $36,45 \pm 0,68$  °С. Краниocereбральное охлаждение обеспечивало понижение температуры лобных отделов КБП уже на 30-й минуте с 36,4 °С до  $34,9 \pm 0,41$  °С (ЛП) и до  $34,7 \pm 0,47$  °С (ПП). К 120-й минуте температура в ЛП достигла  $34,0 \pm 0,40$  °С, в ПП —  $33,3 \pm 0,51$  °С, понизившись соответственно на 2,4 °С и 3,1 °С. Через 30 мин после завершения СКЦГ температура мозга оставалась пониженной на 0,7 °С ( $p < 0,001$ ).

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%. По-видимому, СКЦГ обеспечивает снижение уровня основного метаболизма за счет депрессии мозгового кровотока и снижения метаболической активности клеток ГМ.

### Клинический этап 1

**Исследование теплового баланса КБП у пациентов с ХНС.** При проведении корреляционного анализа были выявлены сильные статистически значимые положительные связи вариаций температуры между симметричными областями КБП. Коэффициенты корреляции (КК) варьировались в узких пределах от 0,947 до 0,971, отражая монотонность распределения температуры по КБП. Максимальная  $\Delta T^\circ$  в данной группе пациентов оказалась меньше 2 °С, а усредненная  $\Delta T^\circ$  составила  $1,2 \pm 0,26$  °С.

**Оценка циркадных ритмов у пациентов в ХНС с низким уровнем сознания.** У пациентов с ХНС вариации циркадианных ритмов ЛП и ПП в течение 52 часов ограничивались диапазоном 35,8–36,8 °С (амплитуда 1-1,5 °С) без заметной периодичности. Максимальное отклонение температуры в ЛП и ПП было

зарегистрировано в 20:00 на вторые сутки ( $36,6 \pm 0,06$  °С), а минимум в ЛП — в 24 и 8 ч (также на вторые сутки). Минимальные значения ТТ ( $36,0 \pm 0,09$  °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 ( $36,08 \pm 0,05$  °С) и в 4:00 вторых суток ( $36,08 \pm 0,01$  °С). Результаты показали, что циркадианные ритмы ГМ и ТТ отсутствуют.

КК изменений температуры ЛП и ПП составили 0,158 и 0,206 соответственно. Был проведен корреляционный анализ между следующими сочетаниями переменных ЛП и ПП, ЛП и ТТ, ПП и ТТ, что выявило выраженную гетерогенность результатов и дало основания для разделения пациентов на две группы. В первую группу вошли 13 пациентов, у которых межполушарные связи отсутствовали, были слабыми или умеренными на протяжении 52 часов. Во вторую группу вошли 17 пациентов, у которых КК превышали 0,6, колеблясь от 0,650 до 0,911. В этой группе у двух пациентов КК соответствовали таковым у здоровых лиц, но суточной ритмичности изменений температуры не наблюдалось.

Полученные данные свидетельствуют, что выраженное снижение температурной гетерогенности, сопряженное с развитием тяжелой церебральной патологии, сопровождается угнетением сознания. Данный подход к анализу состояния пациента может быть продуктивен при разработке новых методов диагностики и терапии тяжелых повреждений ГМ, с учетом того, что известны средства воздействия, в частности гипотермия, способные повлиять на температурную гетерогенность мозга.

**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 полученных результатов.

Поскольку СКЦГ позволяет понизить температуру преимущественно КБП, по-видимому, снижение REE связано с угнетением отделов коры с сохраненной метаболической активностью, что может косвенно свидетельствовать о наличии определенного реабилитационного потенциала у этих пациентов. При обширных повреждениях КБП гипотермический процесс может распространиться на подкорковые структуры, в том числе центры гипоталамической терморегуляции. Понижение температуры этих областей мозга будет сопровождаться компенсационным увеличением метаболизма в связи с низкотемпературным сигналом.

**Оценка биологических маркеров повреждения и регенерации ЦНС у пациентов с ХНС**

Полученные результаты позволили определить степень отклонения от нормы показателей биологических маркеров повреждения для пациентов с ХНС. Из Таблицы

1 наглядно видно, что глиальный белок S100 статистически значимо повышается у пациентов с ХНС, что вполне было ожидаемо, так как он хорошо коррелирует со степенью повреждения ГМ.

**Таблица 1.** 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 (0,290-0,349)**
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)
<b>Примечание:</b> * $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$ .		

## Клинический этап 2

**Влияние СКЦГ на температурную гетерогенность ГМ и клинический статус в комплексной реабилитации пациентов в ХНС.** Поскольку СКЦГ значимо влияет на температуру КБП, в целях повышения уровня температурной гетерогенности КБП был разработан следующий протокол проведения процедуры: ежедневный однократный сеанс СКЦГ длительностью 120 минут, температура шлема — 5 °С, целевая температура КБП — ниже исходной не менее чем на 1,5-2 °С, допускаются отклонения базальной температуры от исходной не более чем на 0,5 °С. Количество процедур — 10.

Установлено, что средняя температура перед первой процедурой СКЦГ в ЛП и ПП у больных обеих групп в ВС и СМС-минус статистически не различалась ( $36,4 \pm 0,11$  °С и  $36,4 \pm 0,09$  °С соответственно) при наличии сильных положительных связей между симметричными областями коры ГМ ( $r=0,86-0,92$ ), что указывало на низкий уровень температурной гетерогенности коры ГМ. ТТ при этом составила  $36,4 \pm 0,09$  °С. После 30 минут СКЦГ температура ЛП и ПП начала снижаться, и к 90-й минуте она достигла  $33,9 \pm 0,38$  °С и  $33,5 \pm 0,53$  °С соответственно, а к концу процедуры снизилась на 2,4–3,1 °С. После снятия охлаждающего шлема с головы пациента температура в ЛП и ПП возвратилась к исходным значениям в течение часа. В течение всей процедуры охлаждения ТТ не менялась. Данные динамики изменений по шкале CRS-R у пациентов ОГ, которым провели курс СКЦГ, представлены в Таблице 2. Оценка по шкале CRS-R показала статистически значимый рост показателей всех функций под влиянием курса СКЦГ у пациентов подгрупп ОГ1 и ОГ2.

**Таблица 2.** Данные динамики изменений по шкале CRS-R у пациентов ОГ (M±m)

Функции по шкале CRS-R	Основная группа (СКЦГ)			
	Подгруппа ОГ1		Подгруппа ОГ2	
	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***
<b>Итог</b>	<b>4,5±0,33</b>	<b>8,7±0,91***</b>	<b>11,3±1,0</b>	<b>18,2±0,70***</b>
<b>Примечание:</b> *p≤0,05 **p≤0,01 ***p≤0,001.				

В подгруппе ГС1 значимо увеличились слуховая, зрительная, двигательная, речевая функции и коммуникативная. В то же время суммарный рост показателей отставал от показателей подгруппы ОГ1. Практически полное отсутствие повышения функций по шкале CRS-R у пациентов, не получавших СКЦГ, наблюдали в подгруппе ГС2 (Таблица 3).

**Таблица 3.** Динамика изменений по шкале CRS-R у пациентов ГС (M±m)

Функции по шкале CRS-R	Группа сравнения			
	Подгруппа ГС1		Подгруппа ГС2	
	1 день	14-ый	1 день	14-ый
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
<b>Итог</b>	<b>4,3±0,37</b>	<b>6,8±0,49***</b>	<b>9,1±0,57</b>	<b>10,1±0,86</b>
<b>Примечание:</b> *p≤0,05 **p≤0,01 ***p≤0,001.				

Средние значения не отражают неоднородности результатов. Так, в подгруппе ОГ1 были получены наилучшие результаты (CRS-R>16 баллов) у шести пациентов (15,4%); у трех из них значения CRS-R достигли 16–19 баллов (СМС-плюс), а еще у трех — 20–21 балла, что свидетельствует о приближении к ясному сознанию. В подгруппе ГС1 лучшие результаты (CRS-R>11–13 баллов) были достигнуты у пяти пациентов (15,6%), что сопоставимо с данными подгруппы ОГ1.

У пациентов подгруппы ОГ2 наилучшие результаты ( $CRS-R > 16$ ) были получены у восьми пациентов (38,1%), а у пяти пациентов баллы по  $CRS-R$  достигли 20–23, что свидетельствовало о значительном улучшении уровня сознания. В подгруппе ГС2 у четырех пациентов (21%) достигнут уровень 12–16 баллов на четырнадцатый день, что соответствовало уровню СМС-плюс.

На 14-е сутки корреляционный анализ выявил повышение температурной гетерогенности коры ГМ у больных, получавших процедуры СКЦГ. Значения КК ( $r=0,36-0,87$ ) свидетельствовали о повышении уровня температурной гетерогенности. Перед первой процедурой  $\Delta T^\circ$  между относительно разогретыми и более холодными участками коры не превышала  $1,5^\circ C$ , демонстрируя низкий уровень температурной гетерогенности. Сразу после завершения сеанса СКЦГ  $\Delta T^\circ$  возрастала до  $3-3,5^\circ C$ , что свидетельствовало о росте температурной гетерогенности. Дисперсия значений температуры перед первым сеансом СКЦГ составила  $0,1595$ , а при значимом повышении уровня сознания по шкале  $CRS-R$  после курса процедур повысилась до  $1,7953$  ( $p < 0,05$ ).

Коэффициенты корреляции и уровень дисперсии значимо не изменились в подгруппах ГС1 и ГС2 ( $r=0,83-0,86$ ).

**Оценка биологических маркеров повреждения и регенерации ЦНС.** После завершения курса СКЦГ достоверной динамики в изменении содержания BDNF, HSP60, HSP90 и CIRB в сыворотке крови отмечено не было. Уровень белка S100 статистически значимо уменьшился, уровень HSP70 значимо повысился, как и RBM3 (таблица 4).

**Таблица 4.** Данные показателей биологических маркеров у пациентов с ХНС до и после курса СКЦГ (Me, 25-75%)

Биологические маркеры (нг/мл)	До курса СКЦГ	После 10-го сеанса СКЦГ
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)

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  при сравнении с показателем летальности с аналогичной группой без СКЦГ

Обеспечивая снижение температуры КБП, СКЦГ приводила к увеличению продукции молекулярных маркеров восстановления ЦНС и снижению маркера повреждения — белка S100.

**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%). Ведущими причинами смерти в обеих группах были сепсис, тромбоэмболические осложнения и полиорганная недостаточность. Специфических осложнений и побочных эффектов, связанных с проведением селективной краниоцеребральной гипотермии, зарегистрировано не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволили показать, что 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.

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 разрушает 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. 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 позитивном течении заболевания. Белки холодового и теплового шока (RBM3 и HSP70 соответственно) являются мощными эндогенными нейропротекторами, способными повысить неспецифическую толерантность клеток ГМ, предупредить 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 заболевания.

Результаты выполненного исследования демонстрируют целесообразность применения СКЦГ в комплексной терапии пациентов в ХКС с длительными нарушениями сознания, а также перспективность технологий температурных воздействий на ГМ при различных видах церебральной патологии.

## **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 понизить температуру КБП на 2,4-3,1 °С без изменений 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 термостатизации 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. З. Костенкова, М. Ю. Юрьев, М. А. Жданова // Клиническое питание и метаболизм. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 184-191.
2. Шевелев, О. А. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Спортивная черепно-мозговая травма / О. А. Шевелев, А. В. Смоленский, М. В. Петрова, М. Ю. Юрьев, М. А. Жданова, Э. М. Менгисту, И. З. Костенкова // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Том 4, № 1. – С. 4-13.
3. 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, E. M. Mengistu, I. Z. Kostenkova, M. A. Zhdanova, S. G. Vesnin, I. Goryanin // **Diagnosics (Basel)**. – 2022. – Vol. 12(8): 1777.
4. Шевелев, О. А. Метод микроволновой радиотермометрии в исследованиях циркадианных ритмов температуры головного мозга / О. А. Шевелев, М. В. Петрова, М. Ю. Юрьев, Э. М. Менгисту, И. З. Костенкова, Н. А. Ходорович, М. А. Жданова, С.

Г. Веснин, И. Горянин // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2022. – Том 173, № 3. – С. 380-383.

5. Терешенков, В. П. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Локальная глубокая гипотермия при артритах / В. П. Терешенков, О. А. Шевелев, Н. В. Загородний, Н. А. Ходорович, А. М. Ходорович, М. В. Петрова, М. А. Жданова, **Э. М. Менгисту**, И. З. Костенкова, Е. О. Шевелева // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.** – 2022. – Т. 4, № 3. – С. 197-209.

6. Shevelev, O. A. Circadian temperature rhythms of the healthy and damaged brain / O. A. Shevelev, M. V. Petrova, M. Y. Yuriev, **E. M. Mengistu** // **Journal of Neuroscience and Neurological Disorders.** – 2022. – Vol. 6(2). – P. 32-33.

7. Зозуля, С. А. Тепловой баланс головного мозга и маркеры воспалительной реакции у пациентов с шизофренией / С. А. Зозуля, О. А. Шевелев, Д. В. Тихонов, А. Н. Симонов, В. Г. Каледя, Т. П. Ключник, М. В. Петрова, **Э. М. Менгисту** // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2022. – Том 173, № 4. – С. 522-526.

8. **Менгисту, Э. М.** Применение низкотемпературной реабилитационной технологии у пациентов с хроническим нарушением сознания / Э. М. Менгисту, О. А. Шевелев // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова** – 2023. – Том 15, № S1. – С. 99-101.

9. 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**, M. Y. Yuriev, I. Z. Kostenkova, S. G. Vesnin, M. M. Kanarskii, M. A. Zhdanova, I. Goryanin // **Diagnostics (Basel).** – 2023. – Vol. 13(6): 1159.

10. Шевелев, О. А. Исследование температурного баланса головного мозга методом микроволновой радиотермометрии (обзор) / О. А. Шевелев, М. В. Петрова, М. Ю. Юрьев, В. Т. Долгих, **Э. М. Менгисту**, М. А. Жданова, И. З. Костенкова // **Общая реаниматология.** – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 50-59.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХКС — хроническое критическое состояние

ХНС — хроническое нарушение сознания

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

ТМ — температура мозга

КЦГ — краниocereбральная гипотермия

РТМ — радиотермометрия

ЧМТ — черепно-мозговая травма

КК — коэффициент корреляции

АД — артериальное давление

ЧСС — частота сердечных сокращений

REE — resting energy expenditure, расход энергии в состоянии покоя

## АННОТАЦИЯ

**кандидатской диссертации Э.М. Менгисту «Нарушения церебрального теплового баланса у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга и их коррекция методом селективной краниocereбральной гипотермии»**

В представленной диссертации было проведено изучение особенностей церебрального теплового баланса в норме и при тяжелых повреждениях ГМ у пациентов с низким уровнем сознания. Проводились сравнительный анализ корреляций церебральной и базальной температуры, а также их циркадные изменения. Исследовался характер влияния нарушений температурного баланса ГМ на степень угнетения уровня сознания, оценка молекулярных маркеров повреждения и регенерации ЦНС после тяжелых церебральных повреждений.

Установлено, что в норме температурная гетерогенность коры больших полушарий умеренная с положительными связями средней силы между вариациями температуры симметричных областей коры ГМ. Суточные вариации базальной температуры и температуры коры ГМ у здоровых лиц имеют циркадианную ритмичность, амплитуда изменений температуры коры мозга значительно больше изменений базальной температуры, а их отношения отражают положительные связи средней силы, свидетельствуя об относительной независимости регуляции температурного баланса мозга и тела.

В исследовании также проводилась оценка влияния селективной гипотермии на динамику основного обмена, на степень изменения церебральной температурной гетерогенности. Установлено, что ежедневное охлаждение краниocereбральной области позволяет понижать температуру коры больших полушарий без изменений базальной температуры и способствовать значимому повышению уровня температурной гетерогенности.

## SUMMARY

**of the PhD research by E.M. Mengistu "Disorders of cerebral thermal balance in patients with consequences of severe brain injuries and their correction with selective craniocerebral hypothermia method"**

In the present research features of cerebral thermal balance in healthy individuals and in patients with severe brain injuries with impaired levels of consciousness were studied. A comparative analysis of correlations between cerebral and basal temperature, as well as their circadian changes, was conducted. The study examined the nature of the influence of cerebral temperature balance disorders on the degree of consciousness suppression, evaluation of molecular markers of damage and regeneration of the central nervous system after severe cerebral injuries were made.

It was revealed that in healthy individuals temperature heterogeneity of the cerebral cortex was moderate with intermediate positive correlation between temperature variations in symmetric areas of the left and right cortex. Daily variations in basal temperature and cerebral cortex temperature in healthy individuals exhibited circadian rhythmicity, with the amplitude of changes in cerebral cortex temperature significantly greater than changes in basal temperature. Their relationships reflected moderately strong positive bonds, indicating a relative independence in the regulation of brain and body temperature balance.

The study also evaluated the effect of selective hypothermia on the dynamics of basic metabolism and the degree of cerebral temperature heterogeneity changes. The correlation between the recovery of consciousness level and changes in molecular markers during hypothermia sessions was assessed. It was found that daily cooling of the cranio-cerebral area allowed lowering the cerebral cortex temperature without changes in basal temperature and contributed to a significant increase in the temperature heterogeneity.