

<https://doi.org/10.36425/rehab20411>

Краниocereбральная гипотермия как метод терапии нарушений температурного баланса головного мозга у пациентов в посткоматозном периоде

О.А. Шевелев^{1,2}, Ш.Х. Саидов¹, М.В. Петрова^{1,2}, М.А. Чубарова¹, Э.Ш. Усманов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Российская Федерация

Обоснование. Функциональный исход у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые, церебральные и травматические катастрофы, часто остается неблагоприятным, что требует длительной реабилитации и стороннего ухода. **Цель** — оптимизация лечения пациентов в хроническом критическом состоянии путем селективной церебральной гипотермии в комплексе со стандартной интенсивной терапией. **Методы.** Применение аппарата краниocereбральной терапевтической гипотермии «АТГ-01» сопряжено с большей клинической эффективностью в плане уменьшения летальности, улучшения показателей по шкале CRS-R (Coma Recovery Scale-Revised) и модифицированной шкале инвалидизации Rankin, а также увеличения числа пациентов, избежавших инвалидизации. Схема лечения с применением аппарата краниocereбральной терапевтической гипотермии «АТГ-01» обладает наибольшей эффективностью затрат в рамках анализа затраты–эффективность. **Результаты.** Методы многопозиционной СВЧ-радиотермометрии и термомониторинга, а также неинвазивной краниocereбральной гипотермии впервые были применены у пациентов в хроническом критическом состоянии. Результаты исследования показали их высокую эффективность и позволяют оптимистично оценить перспективу введения краниocereбральной гипотермии в комплекс реабилитационных мероприятий такого рода пациентов. **Заключение.** Полученные результаты могут быть применены в реанимационных отделениях различных лечебно-профилактических учреждений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с повреждениями мозга и наиболее распространенными заболеваниями центральной нервной системы с исходом в низкий уровень сознания.

Ключевые слова: реабилитация, головной мозг, температурный баланс, СВЧ-термометрия, терапевтическая гипотермия, краниocereбральная гипотермия, вегетативное состояние, состояние минимального сознания, нейропротекция.

Для цитирования: Шевелев О.А., Саидов Ш.Х., Петрова М.В., Чубарова М.А., Усманов Э.Ш. Краниocereбральная гипотермия как метод терапии нарушений температурного баланса головного мозга у пациентов в посткоматозном периоде. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2020;2(1):11–19. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab20411>

Поступила: 13.01.2020 **Принята:** 19.02.2020

Обоснование

В последние годы прогресс в области реаниматологии привел к выживанию крайне тяжелых пациентов после сердечно-сосудистых, церебральных и травматических катастроф, однако функциональный исход пациентов данной категории часто остается неблагоприятным. Пациенты нуждаются в стороннем уходе и длительной реабилитации. Оценка их статуса, реабилитационного потенциала и определение стратегии проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий представляет собой большую медико-социальную и фармакоэкономическую проблему [1]. В течение года 1/3 больных с травматической комой погибает, у 15% формируется вегетативное состояние или состояние минимального сознания. Через год после постинсульт-

Список сокращений

КЦГ — краниocereбральная гипотермия
СВЧ — сверхвысокочастотное излучение
CRS-R (от Coma Recovery Scale-Revised) — шкала восстановления после комы

ной комы умирают 53% больных, 32% остаются в вегетативном состоянии. В настоящее время нет четких диагностических признаков, которые могли бы свидетельствовать о перспективах развития благоприятных исходов и выходе пациента на более высокий уровень сознания. Однако описаны клинические случаи выхода пациентов из вегетативного

Craniocerebral Hypothermia as a Therapeutic Treatment Option for Thermal Balance Disturbances in Post-Comatose Patients

O.A. Shevelev^{1,2}, Sh.Kh. Saidov¹, M.V. Petrova^{1,2}, M.A. Chubarova¹, E.Sh. Usmanov¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology", Moscow, Russian Federation

² Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Background. Functional outcome in patients after cardiovascular, cerebral or traumatic injuries often remains unfavorable, what needs long rehabilitation and care. **Aims.** Optimization of chronically critically ill patients treatment using selective craniocerebral hypothermia added to a standard intensive care. **Methods.** Use of craniocerebral therapeutic hypothermia device «ATG-01» has greater clinical efficacy in mortality rate, CRS-R rate and modified Rankin scale rate, as well as decrease in disability rate. Treatment algorithm with the use of craniocerebral hypothermia device «ATG-01» has greater efficacy in cost-effectiveness analysis. **Results.** Methods of multipositional SFH- radiothermometry and thermomonitoring, as well as non-invasive craniocerebral hypothermia used in chronically critically ill patients for the first time. Results of our research have showed high efficacy of these methods and let us optimistically estimate the perspective to involve CCH in rehabilitation interventions of such patients. **Conclusion.** Our results can be used in Intensive Care Units of different medical institutions that provide healthcare to patients with brain damage and common central nervous system diseases that outcome to low level of consciousness.

Keywords: rehabilitation, brain, thermal balance, SFH-thermometry, therapeutic hypothermia, craniocerebral hypothermia, vegetative state, minimally conscious state, neuroprotection.

For citation: Shevelev OA, Saidov ShKh, Petrova MV, Chubarova MA, Usmanov ESh. Craniocerebral Hypothermia as a Therapeutic Treatment Option for Thermal Balance Disturbances in Post-Comatose Patients. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2020;2(1):11–19. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab20411>

Received: 13.01.2020 **Accepted:** 19.02.2020

состояния сначала в состояние минимального сознания и далее в ясное сознание [2].

На сегодняшний день не разработана стратегия реабилитационных программ для пациентов в вегетативном состоянии с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания. Таким образом, проблема разработки реабилитационных технологий, ориентированных на пациентов, находящихся в хронических критических состояниях, приобретает не только медицинское, но и социально-экономическое и юридическое значение.

Цель исследования — оптимизация лечения пациентов в хроническом критическом состоянии путем проведения селективной церебральной гипотермии в комплексе со стандартной интенсивной терапией.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое рандомизированное контролируемое открытое исследование. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии соответствия

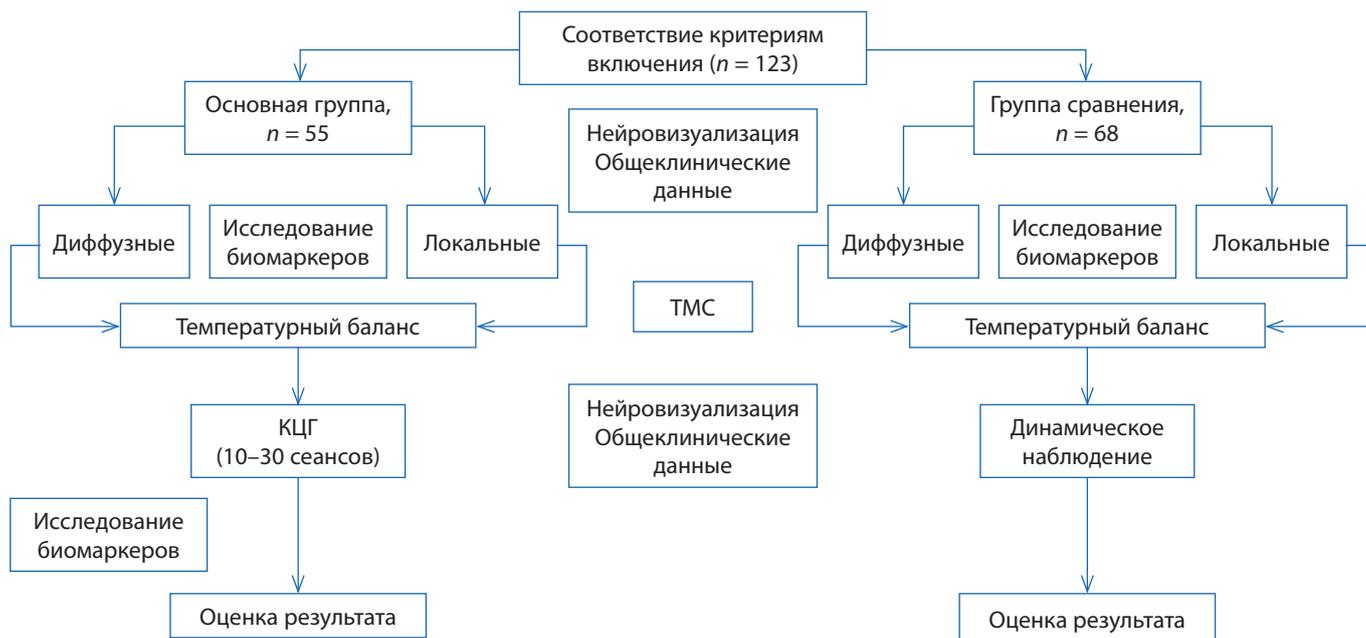
Критерии включения: пациенты с длительным нарушением сознания после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, с последствиями черепно-мозговой травмы, онкологическими заболеваниями головного мозга и иных нейрохирургических вмешательств.

Критерии исключения: пациенты с жизнеопасными нарушениями ритма сердца; в терминальном состоянии; с кровотечениями; внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями; субдуральными гематомами; температурой тела ниже 36°C; частотой сердечных сокращений ниже 50/мин; пациенты с посттравматическими дефектами.

Условия проведения

Метод краниocereбральной гипотермии и СВЧ-радиотермометрии является отечественной разработкой. Данное исследование полностью проведено на базе ФНКЦ РР с использованием ресурсов данного центра.

Рис. 1. Дизайн исследования



Примечание. ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция, КЦГ — краниocereбральная гипотермия.

Описание медицинского вмешательства

Перед курсом краниocereбральной гипотермии (КЦГ) всем пациентам в вегетативном состоянии и состоянии малого сознания проводилась нейровизуализация головного мозга (электроэнцефалография, транскраниальная доплерография, компьютерная томографическая перфузия), оценка неврологического статуса и исследование биомаркеров головного мозга. После всех перечисленных манипуляций измерялся температурный баланс головного мозга и выполнялись сеансы краниocereбральной гипотермии. Оценка результатов проводилась путем повторной нейровизуализации, уточнения неврологического статуса и исследования биомаркеров. В группе сравнения выполнялись те же самые действия, только без курса краниocereбральной гипотермии.

В процессе работы исследовали температуру головного мозга в определенных областях коры больших полушарий при помощи СВЧ-радиотермометрии, анализировали показатели летальности и наличие осложнений. Регистрировали электроэнцефалограмму, проводили ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга, исследовали биомаркеры головного мозга. Всем пациентам проводилось динамическое обследование неврологического статуса с оценкой по шкале восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R) и модифицированной шкале инвалидизации Rankin.

Исходы исследования

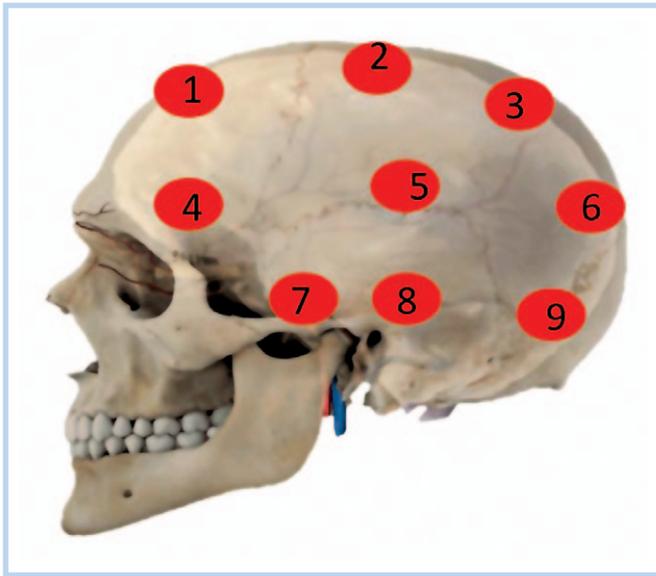
Методы регистрации исходов

Измерение температуры различных областей головного мозга пациентов проводилось при помощи радиотермометра «РТМ-01-РЭС», позволяющего зарегистрировать собственное электромагнитное излучение тканей в диапазоне 3,2–4,5 ГГц (СВЧ-диапазон), достигающее с поверхности кожи глубины 6–9 см, что соответствует уровню коры больших полушарий. Проводилось измерение 9 областей в каждом полушарии, распределенных по трем линиям: 1–2 см латеральнее срединной линии, 2 — уровень надбровных дуг, 3 — уровень глаз, как показано на рис. 2.

Температурный мониторинг головного мозга с использованием СВЧ-радиотермометрии позволяет оценить нарушения теплового баланса мозга по всей его поверхности. Полученные данные представляют значительный интерес в части прогнозирования исходов поражений головного мозга.

Для терапевтической гипотермии использовали отечественный аппарат «АТТ-01», который обеспечивает поверхностное отведение тепла от волосистой части головы с помощью шлемов, содержащих каналы, по которым принудительно циркулирует хладоноситель (пропиленгликоль) с регулируемой температурой. В области плотного контакта шлема с поверхностью головы обеспечивается энергичное теплоотведение, позволяющее уже через 1 ч добиться понижения температуры больших областей го-

Рис. 2. Схема проекции регистрации температуры головного мозга



Примечание. 1–3 — первая линия точек измерения температуры (проекция сагиттального синуса), 4–6 — вторая линия точек измерения температуры (уровень надбровных дуг), 7–9 — третья линия точек измерения температуры (уровень глаз).

лового мозга на 1–2,5°C. Увеличение длительности экспозиции до 4 ч приводит к значительному снижению температуры мозга без изменений базальной температуры. Был разработан следующий протокол проведения процедуры: ежедневный однократный сеанс КЦГ длительностью 120 мин, завершающийся без периода плавного согревания; температура шлема 5°C; целевая температура коры больших полушарий — ниже исходной не менее чем на 1,5°C; допускаются отклонения базальной температуры от исходной не более чем на 0,5°C. Количество процедур — до появления признаков восстановления сознания.

Этическая экспертиза

Заключение Этического комитета ФНКЦ РР об этической обоснованности научно-исследовательской работы «Температурный баланс поврежденного головного мозга в посткоматозном периоде и терапевтическая коррекция его нарушений методом краниocereбральной гипотермии» от 12 июля 2018 г., № МО 01/18.

Статистический анализ

Достоверность исследования подтверждена:

- 1) достаточной выборкой пациентов: общее количество обследованных пациентов (123 человека)

было разделено на 2 группы (основная и контрольная), в каждой из которых количество пациентов было допустимо для последующей статистической обработки;

- 2) статистической обработкой материала: для оценки достоверности различий показателей между группами использован t-критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормальности распределения. Различия считаются значимыми при $p \leq 0,05$. При необходимости использовались методики параметрического и непараметрического анализа данных.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 123 пациента, которые соответствуют критериям включения. Все они разделены на две группы — основную ($n = 55$) и группу сравнения ($n = 68$); деление проводилось также по виду повреждения головного мозга — на локальное и диффузное в обеих группах. Средний возраст пациентов составил $45,56 \pm 16,03$ года.

Обе группы разделены по уровню сознания: в основной группе — 28 пациентов в вегетативном состоянии (из них локальные повреждения головного мозга — у 18 пациентов, диффузные — у 10), 19 — в состоянии минимального сознания, 8 — в сознании с очаговой неврологической симптоматикой; в группе сравнения — 32 пациента в вегетативном состоянии (из них локальные повреждения головного мозга — у 23 пациентов, диффузные — у 9), 19 — в состоянии минимального сознания, 17 — в сознании с очаговой неврологической симптоматикой.

Основные результаты исследования

Методы многопозиционной СВЧ-радиотермометрии и термомониторинга, а также КЦГ впервые применяются у пациентов в хроническом критическом состоянии. Результаты исследования показали их высокую эффективность и позволяют оптимистично оценить перспективу введения КЦГ в комплекс реабилитационных мероприятий такого рода пациентов.

Применение аппарата краниocereбральной терапевтической гипотермии «АТГ-01» сопряжено с большей клинической эффективностью в плане уменьшения летальности, улучшения показателей по шкале восстановления после комы CRS-R и модифицированной шкале инвалидизации Rankin, а также увеличения числа пациентов, избежавших инвалидизации.

Проведение ежедневных курсовых сеансов КЦГ повлияло на уровень летальности пациентов и вы-

явило отчетливую достоверную тенденцию к ее снижению в группе пациентов в состоянии минимального сознания ($p < 0,05$ при сравнении с показателем летальности с аналогичной группой без КЦГ).

Курсовое применение КЦГ значимо сказывалось на повышении уровня сознания у пациентов в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания с очаговыми поражениями головного мозга, нарастая от вегетативного статуса до состояния малого сознания у пациентов, которые находились в вегетативном состоянии, и до малого сознания «плюс» у пациентов в состоянии минимального сознания с выходом в ясное сознание ($p < 0,01$ при сравнении с исходным значением неврологического дефицита). Динамика изменения уровня температурной гетерогенности коры больших полушарий под влиянием краниocereбральной гипотермии носила закономерный характер. Перед первой процедурой ΔT между относительно разогретыми и более холодными участками коры не превышала $1,5^{\circ}\text{C}$ (низкий уровень температурной гетерогенности). После завершения сеанса КЦГ ΔT возрастала до $4-5^{\circ}\text{C}$, демонстрируя развитие выраженной температурной гетерогенности.

По мере проведения сеансов постепенно нарастал уровень температурной гетерогенности до процедуры охлаждения, ΔT увеличивалась до $1,5-2^{\circ}\text{C}$, а после окончания охлаждения уровень температурной гетерогенности не увеличивался и оказывался практически таким же, как до процедуры, достигая значений, ранее зарегистрированных у здоровых индивидуумов. Весьма важно, что повышение и восстановление уровня сознания совпадало с теми процедурами, при которых наблюдали формирование температурной гетерогенности умеренной выраженности.

Применение аппарата краниocereбральной терапевтической гипотермии «АТГ-01» (Россия) в схеме лечения приводит к снижению прямых медицинских затрат, прежде всего ввиду сокращения времени пребывания в палате интенсивной терапии и стационаре, отказа от использования медикаментозных методов коррекции температуры пациента, снижения фармакологической нагрузки на пациента, уменьшения продолжительности реабилитации и числа инвалидизированных пациентов.

Таким образом, схема лечения с применением аппарата краниocereбральной терапевтической гипотермии «АТГ-01» обладает наибольшей эффективностью затрат в рамках анализа затраты–эффективность.

Анализ влияния на бюджет указывает, что использование методики КЦГ позволяет добиться

снижения бюджетного бремени на 52% на 1-м году, достигающего 57% на 4-м году наблюдения.

Разработан алгоритм применения КЦГ в комплексе со стандартной терапией у пациентов в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания.

Результаты могут быть применены в реанимационных отделениях различных ЛПУ, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с повреждениями мозга и наиболее распространенными заболеваниями центральной нервной системы с исходом в низкий уровень сознания. Разработанный алгоритм рекомендован к внедрению в работу отделений реанимации, в частности в отделения реанимации ФНКЦ РР.

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования мы пришли к выводу, что у пациентов с аноксическим повреждением головного мозга и в состоянии после церебральных повреждений с большим катамнезом КЦГ оказывается неэффективной как в основной группе пациентов, так и в группе сравнения.

Обсуждение

Методики СВЧ-термометрии позволяют безопасно для пациента проводить динамический мониторинг температуры различных областей головного мозга, а исследование температурного баланса головного мозга — понять его особенности у здоровых лиц, пациентов в остром периоде церебральных повреждений, в хронических критических состояниях, а также на разных этапах проведения реабилитационных мероприятий.

За рубежом большой интерес специалистов вызывала возможность неинвазивного мониторинга температуры внутри тела в процессе выполнения процедур терапевтической гипотермии и гипертермии. Поскольку область распространения электромагнитного излучения в тканях определяется частотой электромагнитных колебаний, то, измеряя собственное излучение на разных частотах, можно получать информацию о температуре на разных глубинах. Таким образом, с помощью многочастотного радиотермометра можно оценивать характер изменения температуры тела по глубине. Этот подход был реализован в клинических испытаниях, в которых была разработана методика измерения температуры внутри головного мозга человека [3].

Неинвазивное измерение температуры головного мозга возможно путем регистрации мощности собственного электромагнитного излучения в СВЧ-

диапазоне (2–6 ГГц), которая пропорциональна интенсивности метаболической активности тканей, а следовательно, и температуре. Показано, что методика позволяет определить температуру мозга на глубине 6–7 см от поверхности кожи с точностью $\pm 0,23^\circ\text{C}$, т.е. получить данные о температуре коры больших полушарий (сравнение с данными, зарегистрированными имплантированным терморезистором). Методология опробована при разработке концепции синдрома церебральной гипертермии, развивающегося при острых поражениях головного мозга [4]. Для измерений температуры головного мозга может быть использован отечественный прибор «РТМ-01-РЭС».

Клинические исследования показали высокую точность СВЧ-термометров при сравнении с инвазивными термодатчиками [5, 6]. Также были исследованы диагностические возможности данных термометров для верификации инфаркта головного мозга, при этом точность диагностики локализации пенумбры составила 82% при условии полушарной локализации очага.

Для оценки реабилитационного потенциала пациентов в вегетативном состоянии используют методы регистрации биоэлектрической активности головного мозга, оценки параметров мозгового кровотока, методы нейровизуализации. Однако ни один из методов или их совокупность не позволяют с достаточной степенью вероятности оценить перспективы исходов у конкретного пациента. Методы оценки состояния температурного баланса головного мозга у пациентов в вегетативном состоянии до настоящего времени в мировой практике не применялись.

В качестве средств и методов реабилитации пациентов в вегетативном состоянии применяют традиционные методы — массаж, вертикализацию, миоэлектростимуляцию, магнитную стимуляцию головного мозга и т.п. Метод гипотермического воздействия на головной мозг у пациентов в вегетативном состоянии в целях реабилитации ранее не применялся.

Высокие потенциальные возможности применения терапевтической гипотермии для уменьшения объема вторичных повреждений центральной нервной системы при острой фокальной ишемии мозга побудили к проведению многоцентрового исследования эффективности различных методов охлаждения организма, выполненного Европейской организацией изучения гипотермии (European Study of Therapeutic Hypothermia), в котором приняли участие более 60 клиник 25 стран Европы (EuroHyp-1). Понижение температуры тела может быть достигнуто при помощи прямого охлаждения крови (ин-

вазивная общая внутривенная гипотермия), при использовании наружного охлаждения покровов тела (неинвазивная общая гипотермия), при охлаждении волосистой поверхности кожи головы (неинвазивная КЦГ). Интенсивность отведения тепла при аппаратной гипотермии регулируется автоматически системами управления аппаратов для гипотермии по данным мониторинга температуры тела. Согласно рекомендациям Европейского совета по реанимации (2015), и протоколу, рекомендованному Европейским обществом гипотермии EuroHyp (2013–2017), при охлаждении необходимо достичь целевой температуры тела $34\text{--}36^\circ\text{C}$.

КЦГ, являясь методом локального охлаждения, направлена в первую очередь на понижение температуры головного мозга, а не внутренних органов. Также важно отметить, что в связи с энергичным отведением тепла от поверхности кожи головы нарастают общие теплотери организма, что позволяет понизить температуру тела лихорадящих пациентов. При применении КЦГ риск развития осложнений общей гипотермии уменьшается. Разработчиками протокола показано, что уже через 30–40 мин от начала охлаждения волосистой поверхности кожи головы температура коры больших полушарий понижается на $1\text{--}1,5^\circ\text{C}$, т.е. развивается мягкая локальная церебральная гипотермия без заметного понижения базальной температуры. Доказательства того, что при этом достоверно понижается температура коры мозга, получены при сравнении инвазивного измерения температуры коры мозга с методом неинвазивного измерения температуры глубоких тканей, основанном на регистрации мощности собственного электромагнитного излучения мозга в СВЧ-диапазоне (3–4 ГГц).

При исследовании особенностей нарушений температурного баланса головного мозга показано, что у пациентов, находящихся в вегетативном состоянии и минимальном сознании, в сравнении со здоровыми индивидуумами и пациентами в остром периоде тяжелой церебральной патологии (ишемический и геморрагический инсульты, травма мозга), существенно снижается температурная гетерогенность головного мозга, отражая степень угасания метаболической активности корковых нейронов. В условиях проведения реабилитационных мероприятий (массаж, вертикализация, электромиостимуляция, магнитная стимуляция головного мозга, КЦГ) у ряда пациентов нарастает температурная гетерогенность головного мозга, что позволяет оценить у них наличие определенного уровня реабилитационного потенциала и перспективность проведения реабилитационных мероприятий.

Терапевтическая гипотермия обладает доказанными и выраженными эффектами нейропротекции. Перспективы нейропротективной терапии связаны с развитием методов воздействия на эндогенные механизмы нейропротекции. Воздействия на эндогенные нейропротекторные программы являются основой генетического подхода в лечении церебральных поражений [7].

Гипотермия мозга, реализуя генетический подход, формирует цитопротекторный фенотип нейронов, что обеспечивает повышение толерантности к ишемии/реперфузии/нейротравме [8]. Превентивная церебральная гипотермия потенциально способна предупредить негативные последствия при планируемых эпизодах церебральной ишемии, например при реконструктивных операциях на сонных артериях. Длительность эффектов прекодиционирования обусловлена действием стресс-белков клетки [9]. В то же время известно, что понижение температуры нейронов является мощным сигнальным фактором, запускающим эндогенные цитопротекторные программы за счет экспрессии генов раннего реагирования. Экспрессия генов вызывает образование факторов транскрипции, таких как индуктор фактора роста нервов, нейротрофические факторы, а также синтез стресс-белков, в частности шаперонов (белки теплового и холодового шока) [10].

КЦГ является отечественной разработкой. Показана эффективность ее применения при сердечно-легочной реанимации, инсультах и черепно-мозговых травмах. Однако в настоящее время методика оказалась незаслуженно забытой, что связано с распространенным мнением о том, что понизить температуру головного мозга можно только путем охлаждения притекающей к нему крови, т.е. только в условиях общей гипотермии. Впрочем, доказательства, свидетельствующих о понижении температуры головного мозга при краниocereбральном охлаждении, накоплено достаточно.

Появление новых фактов и, очевидно, неравноценно реализованный терапевтический потенциал гипотермии побудили к проведению данного исследования, обобщающего теорию и практический опыт применения в медицине комплекса методик и оборудования, суть которых состоит в различных способах отведения тепла для понижения температуры отдельных участков тела, органов или всего организма, сосредоточиваясь преимущественно именно на КЦГ.

Полученные новые данные позволят улучшить качество лечения пациентов с длительными нарушениями сознания, в том числе оптимизировать

индивидуальную программу реабилитационных мероприятий.

Технология КЦГ направлена на развитие эффектов нейропротекции и повышение толерантности головного мозга к патологиям церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения и теплового баланса головного мозга.

Управляемое охлаждение позволяет неинвазивным способом предупредить гибель нейронов, удлинить период обратимых изменений и снизить степень тяжести повреждения головного мозга, а значит, увеличить шансы пациента на спасение, реабилитацию, повышение качества жизни.

Новизна технологии заключается в контролируемом охлаждении головного мозга до температуры не ниже 29°C при ограниченном влиянии на общий температурный гомеостаз организма (чтобы уйти от дополнительного фармакологического сопровождения и отрицательного влияния гипотермии на внутренние органы). Скорость снижения температуры мозга составляет около 1°C за 45 мин, а при длительности процедуры более 8 ч — 4–6°C.

Эффект нейропротекции достигается за счет снижения метаболизма нейронов, укрепления мембран клеток, уменьшения потребности нейронов в кислороде, повышении устойчивости к гипоксии.

Известно, что эффекты нейропротекции прогредиентно нарастают по мере снижения температуры мозга: в частности, понижение температуры на 1°C обеспечивает повышение устойчивости нейронов к гипоксии и уменьшает потребление кислорода на 5–7%. Допустимый уровень понижения температуры тела ограничен 35,5°C, что в первую очередь связано с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (важно отметить, что допустимый уровень понижения температуры мозга существенно ниже — +29°C). В сравнении с общей терапевтической гипотермией, при которой можно понизить температуру мозга не ниже базальной, т.е. только на 3–5°C, технология КЦГ позволяет добиться понижения температуры мозга на 7–10°C, чтократно больше, чем при общей терапевтической гипотермии и, соответственно, кратно эффективнее оказывается иницируемая нейропротекция [11–13]. Общая терапевтическая гипотермия в отличие от КЦГ по вышеизложенным причинам не может охладить мозг до +25...+27°C, а именно при этой температуре развивается обратимая депрессия метаболизма, сопровождаемая выраженным подавлением сигнальных взаимодействий в головном мозге, падает биоэлектрическая активность по данным электроэнцефалографии, которая при согревании быстро восстанавливается, как и способность

к ауторегуляции мозгового кровотока [14]. Таким образом, КЦГ понижает температуру тела не столь значительно, как температуру головного мозга, вследствие чего осложнения не развиваются.

Заключение

Разработанный метод КЦГ для пациентов, длительно находящихся в состоянии угнетенного сознания, не имеет аналогов. Многопозиционная СВЧ-радиотермометрия и термомониторинг головного мозга ранее не применялись для оценки уровня реабилитационного потенциала и динамики восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии. Гипотермия головного мозга также ранее не применялась у пациентов данной категории. Выбор метода неинвазивной регистрации температуры головного мозга на основе регистрации мощности электромагнитного излучения тканей в СВЧ-диапазоне обусловлен тем, что температура тканей является фундаментальным и интегральным отражением уровня их метаболической активности, динамики течения возбудительных процессов, гемодинамической обеспеченности. Результаты ранее выполненных исследований позволяют перспективно оценить возможности методики применительно к оценке уровня реабилитационного потенциала и динамики восстановления функций у пациентов в хроническом критическом состоянии. По существу, разрабатывается новый диагностический подход к ведению такого рода пациентов. Заявляемые параметры индукции селективной гипотермии головного мозга обоснованы опытом применения КЦГ у пациентов в остром периоде инсультов и нейротравмы, учитывают необходимый и достаточный уровень понижения температуры коры больших полушарий для инициации формирования цитопротекторного фенотипа нейронов.

Из основных преимуществ КЦГ выделим следующие: 1) КЦГ применима всегда — для пациентов в сознании, коме, медикаментозном наркозе; 2) нейрорепродуктивные эффекты КЦГ более выражены, поскольку в первую очередь направлены на понижение температуры головного мозга; 3) КЦГ не сопровождается осложнениями и побочными эффектами; 4) КЦГ позволяет купировать лихорадочные состояния, отек головного мозга, приводит к понижению внутричерепного давления и стабилизации гемодинамики, уменьшает число пневмоний.

Полученные результаты позволяют утверждать, что включение методики КЦГ с применением аппарата терапевтической гипотермии «АТГ-01» в схемы терапии больных с церебральными патологиями является целесообразным, так как методика обладает существенными фармакоэкономическими преимуществами и способна обеспечить более эффективное использование средств системы здравоохранения Российской Федерации и более благоприятные исходы лечения.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФНКЦ РР.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Список литературы / Referens

1. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. *Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей*. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 528 с. [Odinak MM, Dyskin DE. *Klinicheskaya diagnostika v nevrologii: rukovodstvo dlya vrachey*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2007. 528 p. (In Russ.)]
2. Гнездицкий В.В., Пирадов М.А. *Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений)*. — Иваново: ООО «Нейрософт»; ООО «ПресСто», 2015. — 524 с. [Gnezditskiy VV, Piradov MA. *Neurofiziologiya komy i narusheniya soznaniya (analiz i interpretatsiya klinicheskikh nablyudeniya)*. Ivanovo: ООО «Neyrosoft»; ООО «PresSto»; 2015. 524 c. (In Russ.)]
3. Han JW, van Leeuwen GM, Mizushina S, et al. Monitoring of deep brain temperature in infants using multi-frequency microwave radiometry and thermal modeling. *Phys Med Biol*. 2001;46(7):1885–1903. doi: 10.1088/0031-9155/46/7/311.
4. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., и др. Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга // *Клиническая медицина*. — 2017. — Т. 95. — № 4. — С. 302–309. [Shevelev OA, Butrov AV, Cheboksarov DV, et al. The pathogenetic role of cerebral hyperthermia in brain lesion. *Klinicheskaya medicina*. 2017;95(4):302–309. (In Russ.)] doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-4-302-309.

5. Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В. Церебральная гипертермия у больных ишемическим инсультом // *Анестезиология и реаниматология*. — 2015. — Т. 60. — № 45. — С. 19–20. [Butrov AV, Shevelev OA, Cheboksarov DV. Tserebral'naya gipertermiya u bol'nykh ishemicheskim insul'tom. *Anesteziol Reanimatol.* 2015; 60(45):19–20. (In Russ).]
6. Чебоксаров Д.В., Бутров А.В., Шевелев О.В., и др. Диагностические возможности неинвазивного термомониторинга головного мозга // *Анестезиология и реаниматология*. — 2015. — Т. 60. — № 1. — С. 66–69. [Cheboksarov DV, Butrov AV, Shevelev OA, et al. Diagnostic opportunities of noninvasive brain thermomonitoring. *Anesteziol Reanimatol.* 2015;60(1):66–69. (In Russ).]
7. Durukan A, Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Exp Transl Stroke Med.* 2010;2(1):2–10. doi: 10.1186/2040-7378-2-2.
8. NM, Connick P, Livesey MR, et al. Hypothermic preconditioning reverses tau ontogenesis in human cortical neurons and is mimicked by protein phosphatase 2a inhibition. 2015;3:141–154. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.010.
9. Calderwood SK, Gong J, Theriault JR. Cell stress proteins: novel immunotherapeutics. *Novartis Found Symp.* 2008; 291:115–131. doi: 10.1002/9780470754030.ch9.
10. Kaneko T, Kibayashi K. Mild hypothermia facilitates the expression of cold-inducible RNA-binding protein and heat shock protein 70.1 in mouse brain. *Brain Res.* 2012;1466:128–136. doi: 10.1016/j.brainres.2012.05.001.
11. Торосян Б.Д., Бутров А.В., Шевелев О.А., и др. Влияние краниocereбральной гипотермии на метаболизм у пациентов в остром периоде ишемического инсульта // *Медицинский алфавит*. — 2018. — Т. 1. — № 9. — С. 41–44. [Torosyan BJ, Butrov AV, Shevelev OA, et al. Influence of cranio-cerebral hypothermia on metabolism in patients in acute period of ischemic stroke. *Meditsinskiy alfavit.* 2018;1(9):41–44. (In Russ).]
12. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., и др. Терапевтическая гипотермия как метод альтернативного пре кондиционирования // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. — 2018. — № 11. — С. 50–59. [Shevelev OA, Petrova MV, Saidov ShH, et al. Hypothermic preconditioning. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii.* 2018;(11):50–59. (In Russ).]
13. Торосян Б.Д., Бутров А.В., Шевелев О.А., и др. Краниocereбральная гипотермия — эффективное средство нейропротекции у пациентов с инфарктом мозга // *Анестезиология и реаниматология*. — 2018. — Т. 3. — С. 58–63. [Torosyan BJ, Butrov AV, Shevelev OA, et al. Cranio-cerebral hypothermia is an effective component of neuroprotection in patients with ischemic stroke. *Anesteziol Reanimatol.* 2018;(3):58–63. (In Russ).] doi: 10.17116/anaesthesiology201803158.
14. Eldadah BA, Faden AI. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. *J Neurotrauma.* 2000;17(10): 811–829. doi: 10.1089/neu.2000.17.811.

Информация об авторах

О. А. Шевелев — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФНКЦ РР; e-mail: shevelev_v@mail.ru, SPIN-код: 9845-2960

Ш. Х. Саидов — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФНКЦ РР; e-mail: shavkat_fmiba@mail.ru, SPIN-код: 6698-9408

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7619-7503>

М. В. Петрова — д.м.н., заместитель директора по научно-клинической деятельности ФНКЦ РР; e-mail: mpetrova@fnkcrr.ru, SPIN-код: 9132-4190

М. А. Чубарова — младший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФНКЦ РР; e-mail: Mchubarova@fnkcrr.ru, SPIN-код: 4406-7802

Э. Ш. Усманов — научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФНКЦ РР; e-mail: Eusmanov@fnkcrr.ru, SPIN-код: 6273-2336