

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования

«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДРУЖБЫ НАРОДОВ (РУДН)»

На правах рукописи

Торосян Баграт Джоникович

**КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Бутров А.В.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1	
1.2. Обзор литературы	9
1.2.1. Методика терапевтической гипотермии	9
1.2.2. Механизм действия гипотермии	12
1.2.4. Терапевтическая гипотермия при поражениях ГМ	15
Глава 2	
Материалы и методы	25
Глава 3	
Результаты собственных исследований.	
3.1. Доклинический этап исследования. Исследование со здоровыми добровольцами	42
3.2.1. Термомониторинг	44
3.2.2. Влияние КЦГ на гемодинамику и кислородно – транспортную функцию крови	46
3.2.3. Влияние КЦГ гомеостаз КОС и ВЭБ	51
3.2.4. Нутритивная поддержка	55
3.2.5. Влияние КЦГ на неврологический дефицит и степень инвалидизации	59
3.2.6. Осложнения и летальность	64
4. Заключение	66
5. Выводы	70
6. Список работ, опубликованных по теме диссертации	71
7. Список сокращений	73
8. Список используемой литературы	75

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики инсульт является одной из основных причин смерти и инвалидизации среди россиян. Так, в 2013 году, причинами смерти у 55% погибших являлись кардиоваскулярные заболевания, в том числе цереброваскулярные болезни - 16,9% [14]. При этом успехи в терапии данного заболевания весьма символичны. «Золотым стандартом» лечения инфаркта головного мозга являются методики реканализации, однако данные методы терапии резко ограничены по причинам позднего обращения больных за медицинской помощью. Известно, что за каждую минуту без лечения погибает почти 2 млн нейронов, повреждается 14 млрд синапсов и более 12 км миелинизированных волокон [112], в связи с чем время от начала клинической симптоматики заболевания до оказания специализированной медицинской помощи играет основополагающую роль в исходе данного заболевания. Требуется усиление мер как по профилактике возникновения инфаркта головного мозга, так и в обучении и улучшении информированности населения о симптомах ОНМК, и мерах, которые требуется принять для улучшения прогноза и неврологического исхода у больных. Следует упомянуть и тот факт, что реперфузия не менее пагубна для нейрона, чем сама ишемия, провоцируя развитие каскада патологических реакций [44]. При этом до сих пор нет препаратов с доказанным нейропротективным эффектом [118]. В России также отмечают значительные трудности в реабилитации данных пациентов, как на ранних этапах заболевания, так и на поздних.

Терапевтическая гипотермия показала себя, как действительно перспективный метод нейропротекции [7, 12, 15, 16]. В эффективности терапевтической гипотермии (ТГ), в том числе и нормотермии, при СЛР и у новорожденных с гипокисчески-ишемической энцефалопатией у большинства специалистов нет сомнений. Применение методик ТГ при ишемическом инсульте с целью защиты зоны пенумбры, как и при проведении реканализации, кажется

оправданным, однако остается много вопросов и споры об эффективности не прекращаются. В связи с чем все исследователи призывают к проведению клинических испытаний для обеспечения достоверной доказательной базы [6,7,91].

Учитывая определенные ограничения в применении методик общего охлаждения, смещение акцента в сторону применения локальной краниоцеребральной гипотермии является весьма перспективным, как в связи с относительной простотой методики, так и вследствие возможности более глубокого и безопасного охлаждения головного мозга.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с ишемическим инсультом путем проведения КЦГ в остром периоде.

Задачи исследования

1. Исследовать температурный баланс ГМ при КЦГ в остром периоде ишемического инсульта.
2. Исследовать влияние КЦГ на параметры гемодинамики и кислородно-транспортную функцию.
3. Исследовать влияние КЦГ на КОС и ВЭБ.
4. Исследовать влияние КЦГ на энергетические потребности организма.
5. Исследовать влияние КЦГ на уровень неврологического дефицита у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и на степень инвалидизации в отдаленном периоде (3 мес и более).
6. Разработать алгоритм проведения КЦГ в комплексе со стандартной терапией ишемического инсульта в остром периоде с целью оптимизации лечения больных.

Научная новизна

1. Выявлено, что КЦГ в остром периоде снижает риск развития центральной церебральной гипертермии.
2. Установлено, что КЦГ снижает СВ у пациентов с ИИ. КЦГ уменьшает потребление кислорода, увеличивает pvO_2 с одновременным снижением артериовенозной разницы pO_2 .
3. Показано, что КЦГ не вызывает нарушений КОС и ВЭБ.
4. Выявлено, что КЦГ снижает энергопотребности организма.
5. Доказано, что проведение КЦГ в остром периоде снижает неврологический дефицит и степень инвалидизации в отдаленном периоде ИИ.
6. Разработан алгоритм для проведения КЦГ в комплексе со стандартной терапией ишемического инсульта в остром периоде с целью оптимизации лечения больных.

Практическая значимость работы

Повышено качество лечения пациентов с инфарктом головного мозга путем применения КЦГ в остром периоде ИИ.

Представлены результаты, свидетельствующие о безопасности данной методики.

Разработан алгоритм проведения КЦГ в комплексе со стандартной терапией.

Использование разработанного метода терапии рекомендуется для всех стационаров, отделений реанимации и интенсивной терапии для пациентов с сосудистыми заболеваниями ГМ.

Теоретические положения, раскрытые в ходе исследования, будут использоваться при преподавании курса «анестезиологии и реаниматологии» студентам и курсантам ФГАОУ ВО Медицинского института и ФПК МР РУДН.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены и активно применяются в ОРИТ у больных с ОНМК ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова» ДЗМ, ФГАОУ ВО Медицинский институт РУДН, ФГБУЗ ЦКБ РАН, ФГБНУ ФНКЦ РР, являющихся клиническими базами кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации ФГАОУ ВО Медицинского института РУДН.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации и кафедры общей патологии и патологической физиологии им. Ф.А. Фролова Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН 21 ноября 2017 г.

Материалы исследования были представлены докладами и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня: 7, 8 и 9 Международных научных конференциях SCIENCE4HEALTH (Москва 2016, 2017, 2018), Научно-методической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2017, 2018), Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2016, 2017), VIII съезде Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа (Ярославль, 2017), II Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезисток (Санкт-Петербург, 2017), Нейрошколе профессора А.Н. Кондратьева «Актуальные вопросы в нейроонкологии» (Санкт-Петербург, 2017 г.), совместном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии и кафедры общей патологии и патологической физиологии им. Ф.А. Фролова Медицинского института РУДН (21 ноября 2017 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ – 2 статьи в научных рецензируемых центральных периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 5 тезисов.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики собственных материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Исследование изложено на 91 странице, иллюстрировано 2 рисунками и 29 таблицами. Список литературы представлен 135 источниками, 21 из которых – отечественные публикации.

Положения, выносимые на защиту

КЦГ снижает риск развития центральной церебральной гипертермии.

КЦГ снижает СВ у пациентов с ИИ. КЦГ снижает потребление кислорода, увеличивает pvO_2 с одновременным снижением артериовенозной разницы pO_2 .

КЦГ не вызывает водно-электролитных нарушений.

КЦГ снижает суточные энергопотребности организма.

Применение КЦГ в комплексе со стандартной терапией у пациентов с ИИ в первые 24 часа от начала заболевания снижает неврологический дефицит, повышает уровень сознания пациентов.

КЦГ снижает летальность и степень инвалидизации на 90 – ый день от начала заболевания.

ГЛАВА 1

1.2. Обзор литературы

1.2.1. Методика терапевтической гипотермии

Терапевтическую гипотермию можно разделить на 2 вида: общую, при которой происходит снижение температуры «теплового ядра», и локальную. Общая гипотермия в свою очередь осуществляется инвазивными или неинвазивными методами. При инвазивном методе охлаждение осуществляют через катетер, введенный в крупный сосуд. В катетере циркулирует охлажденная жидкость, благодаря которой происходит контролируемое снижение температуры тела пациента, при этом жидкость не попадает в организм. Существуют также приборы, обеспечивающие охлаждение путем внутривенной и/или внутриартериальной инфузии охлажденных растворов с последующим забором жидкости. Внутрисосудистое охлаждение имеет некоторые преимущества по сравнению с поверхностным охлаждением, но также несет определенные риски в связи с инвазивностью. Так как не требуется поверхностного оборудования (охлаждающее одеяло или подушечки, аппликаторы и т.д.), можно проводить одновременное согревание кожного покрова, что приведет к ослаблению реакции дрожания, обеспечивая эффективное охлаждение объема активной зоны [80, 107]. Показано, что среднее время достижения ТГ значительно короче (~ 70 мин) при использовании эндоваскулярных методов по сравнению с поверхностным охлаждением (3-8 ч) [71]. Возможным объяснением этого факта является то, что поверхностное охлаждение вызывает кожную вазоконстрикцию, которая уменьшает площадь поверхности проводимости [54]. Напротив, при локальной внутриартериальной инфузии холодного раствора можно достигнуть целевых температур в течение нескольких минут. Быстрое достижение целевых температур может усилить нейропротекцию, а также расширить терапевтическое временное окно для других стратегий лечения, но для подтверждения этого необходимы дополнительные

данные [78, 124]. При эндоваскулярных методах возрастает риск инфекции, а также тромбоза или диссекции сосудов, в связи с чем требуется динамический УЗИ контроль за состоянием сосудов [114, 119]. В настоящее время изучаются некоторые новые методы инвазивного охлаждения. Несколько экспериментальных исследований оценили техническую осуществимость эпидурального охлаждения. Результаты были многообещающими в достижении быстрого охлаждения с неизменными физиологическими и гемодинамическими параметрами [110, 134].

Неинвазивное охлаждение осуществляется при помощи приборов с кожными аппликаторами, одеялами и т.д., благодаря которым происходит контактное чрескожное охлаждение. При этом методе, в отличие от эндоваскулярного, неизбежно возникает градиент температуры ядро/поверхность тела. Поверхностное охлаждение просто в исполнении, но обычно вызывает сильную дрожь, в связи с чем требуется глубокая седация и, иногда, необходима нейромышечная блокада [80]. В настоящее время накопился большой опыт борьбы с дрожью. Для этого эффективно применяются буспирон, меперидин клонидин, дексметомидин, сульфат магния, причем рядом работ был показан синергизм эффектов буспилона и меперидина [66]. Кроме того, часто возникают сложности при поддержании температуры тела на желаемом уровне путем поверхностного охлаждения, в связи с чем высок риск переохлаждения [55]. Активное поверхностное охлаждение с использованием системы управления температурой и обратной связи оказалось более эффективным методом для борьбы с лихорадкой у пациентов с тяжелыми неврологическими заболеваниями, чем обычные методы поверхностного охлаждения, такие как охлаждающее одеяло [94]. Основное ограничение этих устройств заключается в трудоемкости, и высокой стоимости одноразовых аппликаторов.

В связи с ограничениями методик общего охлаждения возрос интерес к возможностям регионального селективного охлаждения головы и/или шеи [110, 128]. В исследованиях было показано, что при использовании данных

методик возможно охлаждение головы до 34 ° С и ниже, но для этого требуется несколько часов, что, вероятно, связано с низкой теплопроводностью черепа [21, 59]. При этом, несмотря на снижение температуры коры головного мозга, возникают сложности с охлаждением более глубоких структур мозга до того же уровня [39], но одновременное охлаждение шеи повышает эффективность охлаждения глубинных структур [72]. В отечественных аппаратах для КЦГ охлаждение достигается благодаря специализированным шлемам, в которых циркулирует холодная жидкость или газ, и происходит контактное охлаждение головы. При этой методике также охлаждение является неравномерным и возникает градиент температура кожи/глубинные структуры. При КЦГ, в первую очередь, снижается температура головного мозга, но при достаточной экспозиции холодового воздействия можно индуцировать ОТГ. При КЦГ температура мозга оказывается ниже температуры тела, тогда как при общем охлаждении температура тела ниже или равна температуре мозга [3]. По своим характеристикам КЦГ в большей степени отвечает Европейским Рекомендациям пересмотра 2010 г. и 2015 г., чем общее охлаждение, обеспечивая нейропротекцию и коррекцию лихорадки. В тоже время, КЦГ оказывается незаслуженно забытой и редко используемой методикой в связи с доминирующим мнением о том, что охладить головной мозг можно только охладив притекающую к нему кровь. Данное предположение оказывается спорным, учитывая степень снижения церебральной перфузии, а, следовательно, доставку охлажденной крови в области поражения при инсультах и нейротравме.

Существуют аппараты для гипотермии посредством введения и испарения хладоагента через носовые пазухи. Методика перспективна для внегоспитальной помощи у пациентов и позволяет увеличить временные интервалы, необходимые для оказания более специализированной помощи. Но существуют определенное количество осложнений, ограничивающих применение данной методики, включая носовое кровотечение, периорбитальную эмфизему и гематому и т.д. [37].

1.2.2. Механизм действия гипотермии

Основной терапевтического нейропротективного эффекта ТГ является снижение метаболических потребностей головного мозга. Принято считать, что снижение температуры нейрона на 1°С уменьшает его метаболические потребности от 5-6% до 10%, а при достижении T° до 33°С, уровень метаболизма снижается на 25 – 40%. При возникновении локальной или тотальной церебральной ишемии сдвигается равновесие между перфузией головного мозга и метаболизмом [24, 93, 106, 125]. В экспериментах на животных показано, что при ТГ снижается перфузия ГМ, но гораздо в большей степени замедляется его метаболизм, в связи с чем происходит восстановление равновесия. Так, у животных в эксперименте мозговой кровоток снижался до 21 мл на 100 г ткани при температуре 33 °С. Данные подтверждены параметрами ПЭТ [125]. В исследованиях описано уменьшение реальных энергозатрат на 50-60% при проведении умеренной гипотермии [25]. Некоторые исследования показали, что ТГ снижает уровень артериального и интерстициального лактата. При снижении T° тела на каждые 1°С, pH возрастает на 0,016 [126]. Также значительно увеличивается сатурация во внутренней яремной вене и снижение коэффициента экстракции кислорода [56]. Однако данные противоречивые, другие работы показали повышение уровня лактата в смешанной венозной крови при умеренной гипотермии в фазе индукции, но без ухудшения прогноза, при этом SvO₂ не изменялся или незначительно снижался [28, 30, 53].

ТГ оказывает благоприятное влияние на ВЧД [7, 47]. При всех церебральных катастрофах возникает локальный или тотальный отек головного мозга. Известны несколько механизмов развития отека: осмотический, вазогенный, гидростатический и цитотоксический. Локальный отек имеет приспособительный характер, с целью снижения концентрации токсинов. Однако при достаточно высоком значении ВЧД происходит вторичная ишемизация и повреждение головного мозга. Отек головного мозга после поврежде-

ния развивается вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. В экспериментальных моделях ЧМТ, внутричерепного кровоизлияния, ишемии было показано, что ТГ эффективно снижает ВЧД [29, 38, 47, 115]. В небольших исследованиях описывается снижение ВЧД в среднем на 31% у пациентов с ишемическим инсультом с исходно высоким уровнем ВЧД (более 50 мм.рт.ст.) при проведении КЦГ. При этом отмечается улучшение кровотока в заинтересованном полушарии у пациентов с давностью инсульта до 48 ч., проявляющееся в увеличении пиковой систолической скорости кровотока на 69% и средней скорости кровотока на 59% [9, 20].

Существуют данные, что умеренная ТГ препятствует активации матриксных металлопротеиназ, сосудистых эндотелиальных факторов роста, вызывающих разрушение ГЭБ, в связи с чем обеспечивается сохранение и восстановление разрушенного ГЭБ [80]. При этом увеличивается выработка ангиогенина 1 – полипептида, одного из наиболее мощных активаторов ангиогенеза [81, 87, 98]. Также ТГ способствует снижению экспрессии аквапорина-4, контролирующего движение жидкости через мембрану клеточной стенки. Тем самым стабилизируется водный баланс головного мозга [131].

Гипотермия разнонаправленно влияет на активизацию про- и противовоспалительных факторов. Так, с одной стороны, в экспериментах *in vitro* обнаружено смещение баланса в провоспалительную сторону. Однако в экспериментах над животными было выявлено повышение противовоспалительной активности при умеренной гипотермии, но при быстром согревании возможно увеличение нейтрофильной активности и стимуляции выработки провоспалительных факторов [47, 64, 121]. Также были получены положительные результаты – повышение выживаемости в условиях экспериментальной эндотоксинемии, однако достоверных клинических данных пока нет. Мультицентровые исследования показали достоверное увеличение частоты воспалительных осложнений у пациентов, которым проводилась общая гипотермия, в частности пневмонии [51]. Влияние гипотермии на экспрессию возбуждающих аминокислот и оксид азота недостаточно хорошо

изучен. В некоторых исследованиях было показано, что гипотермия снижает выработку цитокинов, возбуждающих аминокислот и оксида азота, но эффект зависит от глубины охлаждения. При этом ингибируется активация кальпаина II и снижается поступление ионов кальция в нейрон, что является одним из основных факторов повреждения клетки [86, 88, 105]. ТГ снижает выраженность оксидативного стресса и обладает антиоксидативным потенциалом [57, 101]. ТГ может подавлять активность свободных радикалов при ишемии головного мозга путем повышения уровня эндогенных антиоксидантов [94]. В экспериментах на грызунах оценивалось влияние ТГ на образование свободных радикалов. Эксперимент показал сильную прямую связь между температурой, концентрацией свободных радикалов и степенью повреждения нейронов в ишемическом и реперфузионном периодах [60, 94]. ТГ может способствовать регуляции стресс чувствительных генов, которые производят белки, ингибирующие апоптоз, такие как β -катенин, перемещающийся в ядро и регулирующий экспрессию генов в пользу выживания клетки [22, 80, 135].

Весьма интересным является влияние ТГ на синтез белков теплового шока (HSP). Повышенная экспрессия HSP защищает клетку, стабилизируя денатурированные или неправильно свернутые пептиды. Накапливаясь при различных воздействиях, в том числе и в условиях гипотермии, белки теплового шока помогают клетке поддерживать гомеостаз в условиях стресса. В исследованиях показано, что различные семейства HSP препятствуют апоптозу и способствуют ренатурации, являясь высокоэффективным средством защиты при гипоксических и ишемических состояниях [63].

Несмотря на все вышеперечисленные положительные качества ТГ, она является высокоинвазивной, высокоопасной процедурой, с множеством побочных эффектов и с довольно частыми осложнениями. Данные побочные эффекты в основном обусловлены влиянием ТГ на гемодинамику и гомеостаз. Общая ТГ достоверно снижает СВ до 40%, может вызывать артериальную гипотензию и аритмии, в частности брадикардию, зачастую требуется

увеличение дозировок инотропных и вазопрессорных препаратов [53]. Брадикардия может являться ценным эффектом у пациентов, перенесших СЛР, в качестве механизма кардиопротекции, подобно применению β -блокаторов [30]. Однако у пациентов других групп, в особенности с ОНМК, гипотония крайне нежелательна в связи с последующим уменьшением ЦПД. ТГ может вызывать выраженные водно-электролитные расстройства, наиболее частым из которых является гипокалиемия, гипомагниемия. Не описано изменения уровня кальция в смешанной венозной крови вплоть до начала процедуры согревания. Отмечается снижение уровня фосфата в течение процедуры гипотермии с постепенным нарастанием во время согревания. В связи с этим требуется тщательный контроль уровня электролитов в течение процедуры, для своевременной коррекции гипокалиемии, следствием чего могут быть удлинение интервалов РР [30]. Еще одним из частых побочных явлений является гипергликемия и инсулинорезистентность. Известно, что гипергликемия может приводить к повышению вторичных повреждений при инфаркте головного мозга, вследствие чего также требуется тщательный контроль уровня гликемии. В связи с изменением энергозатрат при общей ТГ, требуется коррекция нутритивной терапии при длительных сеансах в целях предупреждения гипералиментарной гипергликемии [25, 103].

Существуют данные, что при ТГ может возникать почечная недостаточность, механизм которого вероятно связан со снижением почечного кровотока и вазоспазмом [30]. Описаны случаи развития динамической кишечной непроходимости, гастростаза. Повышается риск развития острого панкреатита [25].

При проведении общей гипотермии достоверно снижается клиренс фармакопрепаратов, в том числе, седативных препаратов, опиоидных анальгетиков, миореалксантов, что следует учитывать при проведении седации или анестезии [83, 89, 122].

Следует упомянуть, что все вышеперчисленные побочные эффекты относятся в большей степени к методиками общей гипотермии. Данных об

осложнениях со стороны сердечно-сосудистой или о непереносимости процедуры при осуществлении КЦГ в литературе отсутствуют [4]. Однако в связи с малоизученностью методики требуются дополнительные исследования.

1.2.4. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга

Терапевтическая гипотермия показала многообещающий потенциал у пациентов с гипоксической энцефалопатией и при очаговой ишемии головного мозга в животных моделях [102]. Методики гипотермии у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в настоящее время признано, как высокоэффективный метод лечения и применяются практически повсеместно, однако остаются вопросы для уточнения групп больных, которым рекомендуется процедура, целевые температуры для каждой из групп и длительность воздействия [2, 8, 13, 48, 92, 123].

В Рекомендациях Европейского Совета по реанимации пересмотра 2010 года отмечен высокий нейропротективный потенциал терапевтической гипотермии, обеспечивающей снижение летальности больных, переживших остановку сердца на 18-20% [100]. Но уже в 2015 г. в Рекомендациях Европейского Совета в качестве основной задачей ТГ рассматривали «целевое управление температурой тела» на уровне нормотермии или очень мягкой общей гипотермии (не ниже 35°C) у лихорадящих больных, находящихся в критических состояниях [74]. Крупные исследования показали положительные результаты в применении ТГ у детей, перенесших СЛР, однако не получено признаков преимущества гипотермии с целевой температурой 33°C по сравнению с «нормотермической» группой с температурой 36,8°C [95].

ТГ широко применяется у пациентов с ЧМТ. Согласно данным большинства метаанализов, методика оказалась весьма перспективной и продуктивной у взрослых пациентов, однако у детей безопасность подвергается сомнению [2, 10, 18, 41]. Некоторые исследования показали, что даже индуцированный протокол нормотермии с использованием внутрисосудистого

охлаждения уменьшает вторичные повреждения головного мозга, возможно, путем снижения ВЧД [109]. В 2010 году обзор, посвященный 23 клиническим испытаниям, включающим результаты 1614 рандомизированных пациентов, показал, что в группе с ТГ были лучшие неврологические исходы и более низкая летальность [120]. Однако, следует учесть, что наилучшие результаты получены не в слепых исследованиях, что могло повлиять на выводы. В девяти из этих исследований с адекватным ослеплением не отмечено существенной разницы в клинических исходах. Аналогичным образом, мета-анализ шести клинических испытаний пациентов с ЧМТ показал, что у 46% пациентов с гипотермией обнаружена более высокая вероятность благоприятного неврологического исхода, при этом значительного снижения летальности не отмечалось [31]. В связи с такими неоднозначными результатами эффективности ТГ у пациентов с ЧМТ в 2011 г. было проведено многоцентровое, двойное слепое исследование для оценки потенциальных нейропротективных эффектов ранней индукции ТГ [40]. В этом исследовании среднее время достижения температуры ядра до 35 ° С у пациентов в гипотермической группе составляло всего 2,6 часа после получения травмы. Тем не менее, результаты не выявили значительного улучшения в клинических исходах в группе с ТГ (n = 119) по сравнению с «нормотермическими» пациентами (n = 113). Также необъяснимо, почему более высокая доля пациентов в группе с ТГ имела эпизоды увеличения ВЧД. Таким образом, по-прежнему существует необходимость в дальнейшем уточнении с помощью правильно организованных клинических испытаний у пациентов с ЧМТ, чтобы определить, какие подгруппы пациентов могут извлечь пользу от ТГ [47]. В связи с нерешенными задачами Общества интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии в 2010 г. начато мультицентровое исследование POLAR – RCT с целью выяснения эффективности ТГ у взрослых пациентов с ЧМТ с ориентировочной датой окончания исследования в 2018 г [99]. Планируется рандомизация пациентов на догоспитальном этапе на 2 группы: гипотермическую, с целевой температурой «ядра» 33° С, и контрольную «нормотермиче-

скую» группу со стандартной общепринятой терапией. У пациентов, рандомизированных в 1 группу, на догоспитальном этапе будет осуществляться профилактическая гипотермия путем внутривенной инфузии до 2 литров охлажденного до 4 ° С 0,9% хлорида натрия, для снижения температуры «ядра» до 35 ° С во время транспортировки, после чего в ОРИТ будут применяться методики поверхностного охлаждения для достижения целевой температуры «ядра» до 33 ° С в течение 72 часов. Температура ядра пациентов, рандомизированных на стандартную «нормотермическую» процедуру, будет поддерживаться на уровне 37 ° С $\pm$ 0,5 ° С. Эффективность и неврологический исход планируется оценивать в течение 6 – и месяцев с начала заболевания.

ТГ может быть весьма перспективной и в комплексе с методиками реканализации и реваскуляризации [4, 62]. Известно, что реперфузионное повреждение играет существенную роль в патогенезе церебрального инфаркта и может усиливать поражения ткани мозга, если реперфузия ишемизированного участка возникает вследствие терапевтического вмешательства путем тромболиза. Риск реперфузионного повреждения возрастает, если реперфузия проводится вне «терапевтического окна». Восстановление мозгового кровотока ведет к многократному повышению парциального давления кислорода, увеличивает концентрацию токсичных свободных радикалов - продуктов перекисного окисления, а, следовательно, и углубляет выраженность метаболического повреждения ткани мозга. Роль реактивного кислорода в патогенезе реперфузионного повреждения хорошо известна: после ишемии и реперфузии образуются токсичные свободные радикалы, в частности супероксидный анион, взаимодействие которого с оксидом азота приводит к образованию токсичного радикала пероксинитрата, усиливающие свободнорадикальные реакции, а затем и повреждающее действие клеточных структур. Как известно, диспропорция между метаболизмом нейронов и МК является причиной развития гиперперфузии или избыточной перфузии ткани мозга, топографически по объему значительно больше участок инфаркта. Такая ге-

динамическая ситуация сопровождается нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, пассивной артериальной вазодилатацией, повышением венозного давления, увеличением объема крови в мозге (ОКС > 900-1100 мл/мин.) и свидетельствует о восстановлении или повышении перфузионного давления в ранее ишемизированной области. В этом случае кислород поступает в очаг ишемии в количестве, превышающем реальные потребности (кислородный парадокс). Коэффициент экстракции кислорода из артериальной крови уменьшается до 10-15% с недостаточной оксигенацией паренхимы мозга, затруднением потребления глюкозы и кислорода с обязательным повышением парциального давления последнего в артериальной крови более 120 мм.рт.ст., признаками уменьшения артериовенозной разницы по кислороду и уменьшением углекислоты в тканях ишемизированных участков головного мозга [44]. Данное осложнение достаточно часто встречается при каротидных эндатерэктомиях, таким образом методика КЦГ может быть чрезвычайно перспективной как для профилактики ишемического повреждения мозга в момент пережатия сонных артерий, так и в фазе восстановления кровообращения.

В 2014 г. в научном центре здоровья Техасского Университета было инициировано исследование HOPES с целью определения эффективности ТГ у пациентов с травматической субдуральной гематомой, требующей экстренного нейрохирургического вмешательства. В исследовании планируется набор 350 пациентов до 2020 года, распределенных в «гипотермическую» и «нормотермическую» группы. ТГ гипотермия будет осуществляться внутрисосудистыми методиками с индукцией до начала оперативного вмешательства и целевыми температурами до 33°C [117].

Внутричерепные кровоизлияния составляют примерно 10% ОНМК, а 30-дневная летальность достигает примерно 52% [33]. После острой фазы ВМК высокая летальность в основном связана с нарастанием перигеморрагического отека, ассоциированного с постепенным увеличением ВЧД [133]. Хотя причины образования отеков до сих пор до конца не ясны, они в основном

усиливаются в течение первой недели заболевания и достигают максимума в течение второй недели после эпизода кровоизлияния [65, 127]. Исследования на животных показали, что гипотермия может иметь нейропротекторную роль после ВМК в виде снижения отека ГМ при включении различных механизмов [90, 70].

Kollmar R. et al. в небольшом исследовании применили ТГ длительностью 10 суток и целевыми температурами «ядра» 35 ° С у двенадцати пациентов с супратенториальным большим ВМК (> 25 мл) [77]. В группе гипотермии объем отека оставался стабильным в течение 14 дней, тогда как в контрольной группе отек значительно увеличивался. Тем не менее, пневмония была более частым осложнением при использовании гипотермии. Исходя из этих результатов, те же авторы спланировали исследование «Охлаждение при кровоизлиянии в ГМ» (CINCH) [75]. Это перспективное многоцентровое рандомизированное исследование, в котором планируется набор 50 пациентов с большим ВМК.

Контроль лихорадки чрезвычайно важен при САК для минимизации вторичной травмы [1, 27]. До 72% всех пациентов с САК могут испытывать лихорадку центрального генеза [113]. Лихорадка при САК связана с плохим исходом и увеличением продолжительности лечения [45], с вазоспазмом [104, 129], вторичным ишемическим повреждением [52], отеком головного мозга и увеличением внутричерепной гипертензии. Даже один эпизод лихорадки может быть связан с плохим результатом. У пациентов с САК, получавших терапевтическую гипотермию, методом ПЭТ-сканирования, было продемонстрировано уменьшение церебрального кровотока и потребления кислорода [49]. При анализе результатов лечения 100 пациентов с САК, которым проводилась ТГ, был сделан вывод, что терапевтическая гипотермия является перспективным методом, но побочные эффекты являются общими и потенциально серьезными [49, 69, 111, 116].

Есть данные о применении ТГ для лечения других острых неврологических патологий, таких как металкогольные психозы, травма спинного мозга,

рефрактерный эпилептический статус и т.д. [11, 23, 96], но также требуются дополнительные исследования, прежде чем методика может быть рекомендована для рутинного использования.

В развитии металкогольных психотических расстройств отёк, и гипоксия клеток головного мозга имеют, чуть ли не основное значение. В связи с этим защита церебральных структур посредством противоотёчного действия гипотермии может по праву занять своё место в комплексе патогенетически обоснованных мероприятий интенсивной терапии металкогольных психозов [11].

В 1960-х и 1970-х годах опубликованы многочисленные данные, изучающие возможность использования гипотермической терапии для улучшения результатов при острой травме спинного мозга. В то время в большинстве исследований основное внимание уделялось локальному охлаждению путем введения холодного солевого раствора в спинной мозг во время декомпрессионной ламинэктомии и дуротомии [32, 73]. Тем не менее, эти исследования не были строгими рандомизированными контролируемыми испытаниями, и результаты чреваты множественными ошибками, в связи с сопутствующим введением кортикостероидов и потенциальным влиянием самой операции [58, 79].

По мере совершенствования технологий, и нашего понимания о возможных положительных эффектов системной гипотермии, повторно возрос интерес к применению этой стратегии у пациентов с острыми поражениями спинного мозга [42, 43, 85]. Однако клинический опыт в современную эпоху минимален. В 2010 году внимание было привлечено к отчету о профессиональном футболисте НФЛ, который получил травму спинного мозга на уровне шейного отдела, во время игры. Для лечения пострадавшей использовали экспериментальную ТГ наряду с другими рутинными медицинскими и хирургическими вмешательствами. Значительное неврологическое улучшение после описанного случая сделало ТГ горячо обсуждаемой темой для лечения пациентов с травмами спинного мозга [36]. В клинических испытаниях фазы

I была рассмотрена возможность применения системной ТГ у пациентов с травмами спинного мозга на уровне шейного отдела. Клинические результаты оказались многообещающими, а частота осложнений была сходной с частотой осложнений в группе с нормотермией [84].

Самая большая и наиболее часто цитируемая серия случаев применения ТГ у данной когорты пациентов включала 14 больных от 16 до 62 лет с травмами шейного отдела позвоночника. Температура теплового «ядра» поддерживалась на уровне 33°C в течение 48 часов при помощи устройств для внутрисосудистого охлаждения. Кортикостероиды не использовались, всем пациентам было проведено хирургическое вмешательство. Несмотря на лучший неврологический исход в группе пациентов с ТГ, из-за малой выборки, достоверных статистических отличий не было получено [36, 84].

Гипертермия является частым осложнением (до 50%) у больных с острым ишемическим инсультом [35, 46] и является предиктором плохого исхода [26, 108]. Повышение базальной температуры при тяжелой нейротравме и острых нарушениях мозгового кровообращения приводит к увеличению летальности в 2-3 раза [26, 108]. При этом даже локальное повышение температуры в зоне пенумбры при инфаркте головного мозга ведет к увеличению объема вторичных повреждений [34, 68], в связи с чем с развитием технологии искусственной гипотермии, исследователи заинтересовались и данной проблемой. Как и с вышеизложенными патологиями результаты исследований оказались противоречащими друг другу. В экспериментальных исследованиях, быстрая инфузия холодного кристаллоидного раствора у пациентов значительно улучшали показатели неврологического дефицита по шкале NIHSS без увеличения основных побочных эффектов [76]. Было высказано предположение, что для уменьшения отека головного мозга, чаще всего возникающего в течение первых 72 часов после проявления симптомов, может потребоваться более длительная гипотермия (48-72 ч), но увеличение количества осложнений с возрастанием длительности охлаждения ограничивают данный протокол [50, 67]. Эту проблему решила методика локальной КЦГ.

Ряд отечественных работ показали снижение неврологического дефицита при применении КЦГ у пациентов с инфарктом головного мозга, однако достоверных данных об улучшении неврологического исхода в периоде отдаленных последствий не было получено [9, 20, 21]. Недостатком данной методики являлось отсутствие контроля за температурой мозга в связи с неизбежным градиентом температур кожа/мозг, но с появлением СВЧ-термометров данная проблема была решена. Также были исследованы диагностические возможности данных термометров для верификации инфаркта головного мозга, однако точность диагностики составила всего 82 % при условии полушарной локализации очага, но была выявлена выраженная температурная гетерогенность в пораженном полушарии головного мозга [19, 5].

В связи с недостоверностью получаемых результатов Европейская Ассоциация по Борьбе с Инсультом призвала провести новые контролируемые рандомизированные исследования и контролируемые клинические испытания для обеспечения достоверной доказательной базы в будущем [102]. Понимание перспектив церебропротективной защиты при снижении температуры нейронов, побудило Европейскую Ассоциацию по Борьбе с Инсультом организовать в 2014 г. многоцентровое исследование эффективности ТГ при ишемическом инсульте (программа EuroNur-1) [130]. Евросоюзом на проведение исследования выделено 11 млн. € и в нем участвуют крупные клиники 20 стран Европы. Результаты этого исследования могут оказаться чрезвычайно важными поскольку данные об эффективности ТГ при острой фокальной ишемии головного мозга противоречивы.

В Протоколе исследования EuroNur-1 отсутствуют указания на тип методики охлаждения, оставляя исследователю право использовать доступное оборудование – внутривенное охлаждение крови или охлаждение больших участков поверхности тела с достижением целевой базальной температуры не ниже 33°C.

Теоретически комбинация гипотермии с фармакологическим тромболизом для восстановления кровотока и обеспечения нейропротекции также яв-

ляется перспективной стратегией. Однако многие сериновые протеазы подвержены влиянию температуры, а активность ТАП может снижаться при гипотермии [61]. Анализ *in vitro* показывает, что охлаждение до 30 - 33 ° C снижает активность tPA на 2-4% [132]. Кроме того, есть сообщения, что ответ на ТАП может быть связан с температурой тела при инсульте. Исследователи изучали 111 пациентов с острым инсультом, получавших ТАП, и обнаружили, что пациенты с более высокой температурой тела чаще имеют благоприятный исход по сравнению с пациентами с более низкой температурой тела. Авторы предположили, что этот неожиданный эффект может быть объяснен преимуществом улучшенного лизиса сгустка с помощью ТАП при более высоких температурах по сравнению с потенциальным нейропротекторным преимуществом при более низкой температуре тела [97].

Однако, недавний анализ результатов лечения 5586 пациентов с острым ишемическим инсультом (1980 пациентов, получивших ТАП), показал, что эффект терапии ТАП не был связан с базальной температурой. Точечные оценки выявили преимущество лечения ТАП в интервале от 35,5 ° C до 37,5 ° C, но показали отрицательную тенденцию при $t > 37,5$ ° C. Температурные профили не влияли на эффективность ТАП в течение 72 часов после инсульта [82].

В заключение, можно сказать, что определив группы и подгруппы пациентов, которым может быть рекомендована ТГ, параметры ТГ, а также методику выполнения процедуры в сочетании с другими нейропротективными стратегиями, можно получить впечатляющий прогресс в терапии многих патологий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика доклинической и клинических групп исследований

В данное исследование включены 10 здоровых лиц и 113 пациентов с диагнозом «Инфаркт головного мозга», находившихся на стационарном лечении в 3 ОРИТ ГБУЗ «ГКБ 64» ДЗМ с 2015 по 2017 гг.

Критериями включения здоровых лиц в исследование служили: исходная общая температура, измеренная в аксиллярной области, 36,0-37,0°C, информированное согласие на 1,5-часовой сеанс КЦГ.

Критериями исключения здоровых лиц из исследования служили: психоэмоциональный стресс, любая фармакотерапия, наличие в анамнезе черепно-мозговых травм, в том числе сотрясений головного мозга.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- давность заболевания не более 24 ч от начала клинических проявлений,
- диагноз «Инфаркт головного мозга»,
- степень неврологического дефицита по NIHSS 8 и более баллов.

Критериями исключения пациентов в исследование служили:

- жизнеопасные нарушения ритма сердца,
- терминальные состояния,
- кровотечения,
- внутримозговые кровоизлияния, субдуральные гематомы, САК,
- степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина > 2 до возникновения исследуемого инфаркта,
- температура тела ниже 36°C,
- ЧСС ниже 50 в минуту,
- возраст более 80 лет.

Сформированы следующие этапы и группы исследования:

I) Доклинический этап: исследования проводили у здоровых добровольцев.

II) Клинический этап и постклинический контроль: исследования проводили у больных острым инфарктом головного мозга в период от момента поступления в 3 ОРИТ до выписки и в периоде отдаленных последствий (на 3-м мес. от начала заболевания).

Исследования проводили у больных острым инфарктом головного мозга, распределенных в 2 группы, в каждой группе выделены 2 подгруппы (а – основная и б – группа сравнения):

1а группа – основная группа – проспективная группа. Пациенты в первые 24 ч дебюта заболевания с легкой и средней степенью неврологических нарушений (по шкале NIHSS 8-12 баллов), которым наряду со стандартной фармакотерапией проводили 12-часовой сеанс КЦГ.

1б группа – группа сравнения – проспективная группа. Пациенты в остром периоде ишемического инфаркта головного мозга с легкой и средней степенью неврологических нарушений (по шкале NIHSS 8-12 баллов), которым проводили стандартную фармакотерапию без КЦГ.

2а группа – основная группа – проспективная группа. Пациенты в первые 24 ч дебюта заболевания с тяжелыми неврологическими нарушениями и нарушениями крайней степени тяжести (по шкале NIHSS 13 и более баллов), которым наряду со стандартной фармакотерапией проводили 24-часовой сеанс КЦГ.

2б группа – группа сравнения – проспективная группа. Пациенты в первые 24 ч дебюта заболевания с тяжелыми неврологическими нарушениями и нарушениями крайней степени тяжести (по шкале NIHSS 13 и более баллов), которым проводили стандартную фармакотерапию без КЦГ.

Следует отметить, что принцип планирования длительности сеанса КЦГ на основании тяжести неврологического дефицита в ходе исследования показал неэффективность, в связи с чем в дальнейшем был избран персонифици-

рованный подход, как в определении длительности процедуры, так и в кратности сеансов КЦГ. Так, в группах общая длительность сеанса КЦГ варьировала от 12 ч до 13 сут.

2.2.1 Доклинический этап

Исследование проводили в группе здоровых лиц на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии РУДН, ГБУЗ «ГКБ №64» ДЗМ, в отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии для больных с инфарктом миокарда.

Здоровым лицам проводили 1,5-часовой сеанс КЦГ. Регистрировали следующие показатели: ТКБП, Та, Тт, СВ, АД, ЧСС. Измерения проводили до сеанса КЦГ, в момент пика гипотермии (через 1,5 ч после начала сеанса, непосредственно перед снятием шлема), через 1 ч после окончания сеанса гипотермии.

2.2.3 Клинический этап

Этап клинического исследования проводили у больных ($n = 113$) с инфарктом головного мозга, поступавших в первые 24 ч в отделение реанимации и интенсивной терапии для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Больных распределяли по группам случайным образом с помощью «метода конвертов». До начала лечения проводили полное клиническое, лабораторное, инструментальное обследования. По истечении 48 ч лабораторные обследования больного повторяли. Исследование неврологического статуса проводили каждые 6 ч. Неврологический дефицит оценивали по общепринятой шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), разработанной Американским Национальным Институтом Здоровья (табл. 1). Шкалу используют для объективизации состояния пациента с ишемическим инсультом при поступлении, в динамике процесса и исхо-

да инсульта к 21-м сут нахождения в стационаре. Шкала содержит 15 пунктов, которые характеризуют основные функции, чаще всего нарушающиеся вследствие церебрального инсульта. Функции оценивают в баллах. Шкала отличается очевидной простотой, внутренняя согласованность и ретестовая надежность шкалы подтверждена рядом исследований (Goldstein J.C. et al., 1989). Отсутствие изменений в неврологическом статусе принимается как 0 баллов. Уровень сознания оценивали по шкале FOUR (Full Outline of Un Responsiveness). У пациентов основных подгрупп данные на момент поступления, через 6 ч после начала сеанса гипотермии, на 2-е, 3-и сутки от момента поступления и на 6-е сутки записывали в исследовательский протокол. У пациентов контрольных подгрупп записывали данные при поступлении, на 2-е, 3-и и на 6-е сутки. Далее у всех исследуемых пациентов на 90-й день от начала заболевания регистрировали степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (табл. 3).

Таблица 1

ШКАЛА ИНСУЛЬТА NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)			
1A	Уровень сознания	Не изменено Оглушение Сопор Кома	0 1 2 3
1B	Ответы на вопросы	Правильно отвечает на два вопроса Правильно отвечает на один вопрос Не отвечает	0 1 2
1C	Реакция на команды	Правильно выполняет 2 команды Правильно выполняет 1 команду Не выполняет ни одной команды	0 1 2
2	Парез взгляда	Взгляд нормальный Частичный парез взгляда Полный парез взгляда	0 1 2
3	Поля зрения	Сохранены Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Билатеральная гемианопсия	0 1 2 3
4	Парез мимической мускулатуры	Отсутствует Легкий Частичный Полный	0 1 2 3
5	Двигательные функции верхней конечности А.левой Б.правой	Парежа нет Опускается медленно, за 5 сек Быстро падает, менее чем за 5 сек Не может преодолеть силу притяжения Движений в руке нет	0 1 2 3 4
6	Двигательные функции нижней конечности	Парежа нет Опускается медленно, за 5 сек Быстро падает, менее чем за 5 сек Не может преодолеть силу притяжения Движений в ноге нет	0 1 2 3 4
7	Чувствительность	Не нарушена Гипестезия Анестезия	0 1 2
8	Атаксия	Нет В руке или ноге В руке и ноге	0 1 2
9	Речь	Нормальная Легкая афазия Выраженная афазия Тотальная афазия	0 1 2 3
10	Дизартрия	Нет Умеренная Выраженная	0 1 2
11	Невнимательность	Нет Легкая степень Тяжелая степень	0 1 2

В связи с очевидными недостатками общепринятой ШКГ при оценке пациентов с инфарктом головного мозга и отсутствием возможности оценить рефлексы ствола головного мозга или речевую реакцию у больных с ИВЛ, афазией или другими нарушениями речи, для оценки уровня сознания дополнительно использовали шкалу FOUR (табл. 2).

Таблица 2

Шкала комы FOUR

Глазные реакции (E)	Глаза открыты, слежение и мигание по команде	4	Глаза остаются закрытыми в ответ на боль 0 баллов
	Глаза открыты, но нет слежения	3	
	Глаза закрыты, открываются на громкий звук, но слежения нет	2	
	Глаза закрыты, открываются на боль, но слежения нет	1	
Двигательные реакции (M)	Выполняет команды (знак отлично, кулак, знак мира)	4	Нет ответа на боль или генерализованный миоклонический эпистотус 0 баллов
	Локализует боль	3	
	Сгибательный ответ на боль	2	
	Разгибательная поза на боль	1	
Стволовые реакции (B)	Зрачковый и роговичный рефлексы сохранены	4	Отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы 0 баллов
	Один зрачок расширен и не реагирует на свет	3	
	Зрачковый или роговичный рефлекс отсутствует	2	
	Зрачковый и роговичный рефлексы отсутствуют	1	
Дыхательный паттерн (R)	Не интубирован, регулярное дыхание	4	Полностью синхронен с аппаратом ИВЛ или апноэ 0 баллов
	Не интубирован, дыхание Чейна-Стокса	3	
	Не интубирован, нерегулярное дыхание	2	
	Сопrotивляется аппарату ИВЛ	1	

Шкала комы FOUR имеет преимущества перед шкалой комы Глазго, а именно: точнее детализирует неврологический статус, распознает синдром «запертого человека» дает оценку рефлексам ствола мозга, дыхательному паттерну, выявляет различные стадии дислокации мозга. Шкала комы FOUR также предоставляет дополнительную информацию о прогнозе у больных с низким баллом по шкале комы Глазго. Вероятность внутрибольничного летального исхода выше у больных с наименьшим баллом по шкале FOUR, чем у пациентов с наименьшим баллом по шкале комы Глазго.

Таблица 3

Модифицированная шкала Рэнкина

- 0 Нет симптомов
- 1 Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности
- 2 Легкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи
- 3 Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи
- 4 Выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
- 5 Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала
- 6 Смерть

Включенные в основные и контрольные группы были сравнимы по возрасту, исходному уровню неврологического дефицита, уровню сознания и степени инвалидизации до возникновения настоящего инфаркта (табл. 4-6).

Таблица 4

Описательная характеристика групп

Группа	Количество (n)	Возраст (лет), $M \pm \sigma$	Пол (мужской/женский)
1 а	20	64,00±9,54	12/8
1 б	18	65,11± 9,92	11/7
2 а	39	68,49±11,02	23/16
2 б	36	68,92±9,04	17/19

Таблица 5

Степень инвалидизации у пациентов до возникновения текущего инфаркта, в связи с которым пациент был госпитализирован

Показатель Группа	Шкала Рэнкина у пациентов основных групп (а) с КЦГ, баллы, $M \pm \sigma$	Шкала Рэнкина у пациентов контрольных групп (б) без КЦГ, баллы, $M \pm \sigma$
8-12 баллов по NIHSS	$0,11 \pm 0,31$	$0,15 \pm 0,48$
13 и более баллов по NIHSS	$0,36 \pm 0,70$	$0,33 \pm 0,67$

Таблица 6

Уровень исходного сознания, неврологического дефицита у пациентов с инфарктом головного мозга

Показатель Группа	NIHSS, баллы, $M \pm \sigma$	FOUR, баллы, $M \pm \sigma$
8-12 баллов по NIHSS с КЦГ	$9,20 \pm 1,33$	$15,85 \pm 0,48$
8-12 баллов по NIHSS без КЦГ	$9,39 \pm 1,34$	$15,83 \pm 0,37$
13 и более баллов по NIHSS с КЦГ	$18,15 \pm 4,33$	$12,49 \pm 2,13$
13 и более баллов по NIHSS без КЦГ	$17,92 \pm 3,26$	$12,61 \pm 1,69$

Сведения о локализации инфаркта головного мозга у исследуемых пациентов согласно заключениям методов нейровизуализации представлены в табл. 7. У пациентов основных и контрольных групп не выявлено достоверных отличий в локализации очагов поражений.

Таблица 7

Локализации инфаркта головного мозга у исследуемых пациентов				
Группа Локализация	1а	1б	2а	2б
Инфаркт в левом полушарии	7	7	12	12
Инфаркт в правом полушарии	7	6	15	10
Мультифокальный инфаркт в пределах одного полушария	1	2	3	4
Мультифокальный инфаркт вне пределов одного полушария	3	1	3	4
Инфаркт в стволовых структурах, в мозжечке	2	2	6	6

При поступлении у всех пациентов до получения данных компьютерной или магнитной резонансной томографии проводили термокартирование головного мозга по ранее апробированной методике. Повторное исследование ТКБП выполняли на 6-е сутки, а у пациентов с КЦГ дополнительно измеряли на пике гипотермии перед началом процедуры согревания, через 2 ч после окончания процедуры согревания. Аналогично проводили измерение T_a , T_t , T_n с помощью инфракрасного термометра. У пациентов 2а и 2б групп измеряли $СВ$ и VO_2 . Показатели фиксировали до КЦГ, через 6 ч КЦГ, в конце сеанса КЦГ и через два часа после окончания процедуры согревания. У всех пациентов групп 2а ($n=14$) и 2б ($n=13$), которым с первых суток проводили ИВЛ дополнительно измеряли REE и RQ согласно вышеизложенным схемам. Также у данных пациентов измеряли суточные потери белка методом определения количества мочевины и креатинина в суточной моче. Анализ проводили в день поступления, на 2, 3, 5 и 9 сутки. Фиксировали результаты анализа газового состава, КОС и ВЭБ артериальной и смешанной венозной крови, взятые до начала процедуры охлаждения, через 6 ч КЦГ, в конце процедуры охлаждения и на 6-й час согревания.

Базисную терапию у больных инсультом проводили в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения, она включала:

- оценку и коррекцию нарушений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем;
- контроль и коррекцию водно-электролитного баланса, КОС;
- лечение повышенного внутричерепного давления и эпилептических приступов;
- коррекцию артериального давления;
- нормализацию уровня гликемии;
- нормализацию температуры тела;
- профилактику и своевременную диагностику инфекционных и тромбоэмболических осложнений;
- раннее начало полноценного питания;
- максимально раннюю вертикализацию, комплексную реабилитацию силами мультидисциплинарной бригады.

Все данные по больным, за исключением фамилии, имени, отчества, контактного номера больного или родственника, записывали в клинический протокол исследования в таблицу MS Excel для дальнейшего статистического анализа.

2.3. Методики исследования

2.3.1 Методика КЦГ

КЦГ воспроизводили при помощи специальных гипотермических шлемов аппарата АТГ-01 (ООО «Центрмед-Плюс», Россия) (табл. 8), с помощью которых обеспечивали отведение теплоты от волосистой поверхности кожи головы, поддерживая температуру кожи на уровне 3-8°C по стандартной методике. Всем добровольцам и пациентам объясняли цели процедуры, возможные последствия, после чего брали письменное информированное согласие. Если вследствие тяжести состояния пациент не мог дать информированного согласия, решение о проведении КЦГ принималось консилиумом врачей. Перед началом процедуры хладоноситель (пропиленгликоль) охлаждали

до минус 8°C в течение 30 мин с помощью встроенного холодильного агрегата (350-450 Вт). Далее на голову надевали одноразовую медицинскую шапочку, смоченную в воде, после чего поверх шапочки помещали резиновый шлем, который крепили на голову термоизолирующей шапкой (рис. 1). Постоянный уровень теплоотведения поддерживали управлением на основании обратной связи по заданной и реальной температуре хладоносителя в баке (t – от – 8 до 0°C), температуре шлема-аппликатора (t – от 0 до +5°C), с уставками температуры тела в аксиллярной области (T_a от + 36,0 до +37,0°C) и тимпанической области (T_t – от + 32,0 до +35,0°C). Подача хладоносителя в шлемы-аппликаторы регулировалась автоматически за счет срабатывания клапанов с электромагнитным приводом. Подача хладоносителя и прекращение циркуляции (срабатывание клапанов) осуществлялась при достижении заданных значений контролируемых температур. Автоматизированная система управления выполнена на базе специализированного контроллера. При снижении T_a до 36,0°C увеличивалась $T_{ш}$ на 5°C с целью недопущения общей гипотермии. По окончании сеанса шлем кратковременно снимали с пациента для измерения ТКБП, после чего надевали на голову больного и проводили поэтапное согревание больных в течение 24 ч с увеличением $T_{ш}$ на +1°C каждый час.

Таблица 8

Основные технические параметры охлаждения

Аппарат	Т°C кожи головы	Т°C коры мозга	Т°C аксиллярная
АТГ-01	2-5°C	29-36°C	35-36 °C



Рис. 1. Аппарат АТГ – 01

2.3.2. Методика СВЧ-термометрии

Температуру головного мозга у здоровых лиц и на последующих этапах исследования у больных с ИИ регистрировали неинвазивно с помощью СВЧ-термометра РТМ-01-РЭС (Россия) (рис. 2) путем регистрации мощности собственного электромагнитного излучения глубоких тканей мозга в диапазоне 3,2-4,5 ГГц, что позволяло расчетным путем определить температуру коры больших полушарий (табл. 9).

Таблица 9

Основные технические характеристики Аппарата РТМ – 01 – РЭС

Глубина обнаружения температурных аномалий	до 5-7 см в зависимости от влагосодержания тканей
Точность определения температуры внутренних тканей	$\pm 0,2^{\circ}\text{C}$
Время измерения в одной точке	8 с

Проводили измерения в 9 областях в каждом полушарии, распределённых по трём линиям: 1 – 2 см латеральнее срединной линии, 2 – уровень надбровных дуг, 3 – уровень глаз (рис. 3).



Рис. 2. Неинвазивный СВЧ-термометр PTM-01-РЭС

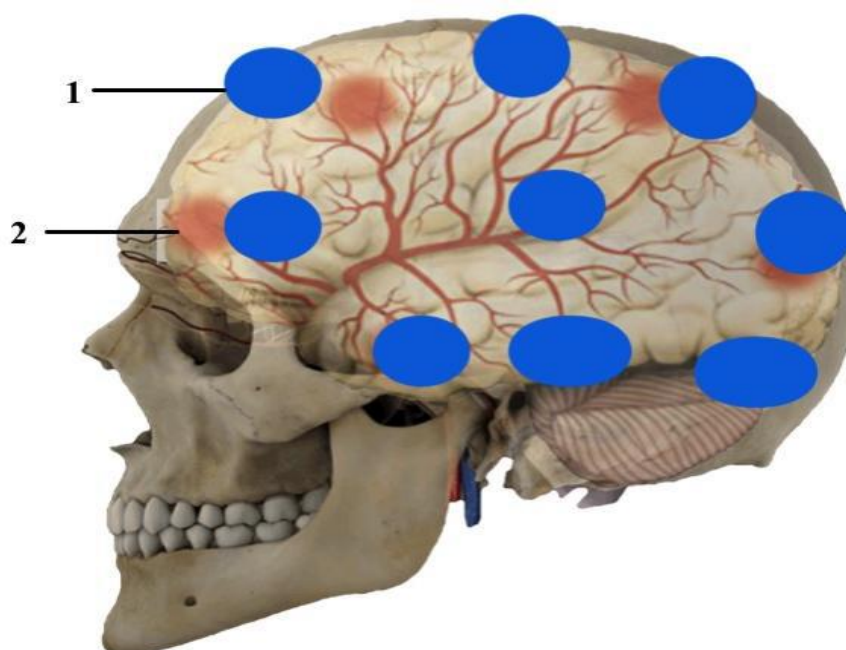


Рис. 3. Схема проекции областей регистрации температур головного мозга

2.3.3. Клинические методы исследования

СВ (л/мин) и ФВ (%) у здоровых добровольцев регистрировали с помощью трансторакального ультразвукового исследования на аппарате Toshiba Aplio. У пациентов с ИИ СВ определяли биоимпедансным методом при помощи прикроватного монитора NICCOMO (рис. 4).

Исследование показателей RQ, VO_2 , REE проводили по стандартной общепринятой методике непрямой калориметрии. У пациентов с самостоятельным дыханием делали неполный газовый анализ с помощью метаболога FITMATEMED, у пациентов с ИВЛ проводили полный газовый анализ с использованием блока E-COVX вентилятора Engstrom Carestation (рис. 5).



Рис. 4. Монитор импедансной кардиографии NICCOMO



Рис. 5. Метаболограф FITMATEMED и блок E-COVX

Инфаркт головного мозга диагностировали на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных, а также заключениях инструментального исследования. При установлении предварительного диагноза «Инфаркт головного мозга» пациента включали в исследование. При отсутствии очага инфаркта головного мозга по результатам КТ, но сохранении клинической картины на следующие сутки принимали решение о повторном проведении КТ и/или МРТ для верификации очага. При отсутствии подтверждения наличия очага инфаркта при повторной нейровизуализации пациента исключали из исследования. КТ проводили на диагностическом аппарате компьютерной томографии «Aquilion 16 slice CT Scanner» («Toshiba», Япония) (табл. 10).

Таблица 10

Основные характеристики «Aquilion 16 slice CT Scanner»

Апертура (мм)	720
Поля сканирования(мм)	180, 240, 320, 400 и 500
Углы наклона	$\pm 30^\circ$
Толщина срезов (мм)	0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8

МРТ проводили на диагностическом высокопольном магнитно-резонансном томографе «VANTAGE ATLAS-X 1.5T» фирмы «Toshiba» (Япония) (табл. 11).

Таблица 11

Основные характеристики «VANTAGE ATLAS 1.5T»

Индуктивность магнитного поля	1,5 Тесла
Амплитуда нарастания поля градиентов	30 мТ/м
Толщина среза	0,4–100 мм

Для верификации осложнений (пневмонии, отека головного мозга) использовали рентгенологические исследования и клинический лабораторный мониторинг.

В течение лечения больного проводили лабораторные исследования. У пациентов проводили забор крови на общий и биохимический анализы, коагулограмму, тромбоэластограмму. Анализировали газовый состав, ВЭБ и КОС артериальной и венозной крови. Показатели общего анализа крови исследовали при помощи анализатора «Advia 2120 I» фирмы «Siemens» (Германия). Показатели биохимического анализа крови – на Advia 1.800 фирмы «Siemens» (Германия). Данные гемокоагулограммы получали при помощи прибора ACL ELITE PRO («Instrumentation laboratory», США). Электролиты и газовый состав крови (BE , Na^+ , pH , K^+ , Ca , лактат, pO_2 , pCO_2) исследовали на анализаторе «Gem Premier 3000» («Instrumentation laboratory», США). В течение всего времени нахождения больного в ОПИТ осуществляли непре-

рывный кардиомониторинг у постели больного, который включал неинвазивное измерение артериального давления (систолического и диастолического), ЧСС, запись электрокардиограммы – ЭКГ).

Анализ суточной мочи на мочевины и креатинин проводили в лаборатории на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 902, работающем по принципу турбидиметрии.

Общую потерю азота рассчитывали по формуле:

Кол-во теряемого азота мочи, N (г/сут) = мочевины мочи (ммоль/сут) $\times$ 0,033

Общие потери белка рассчитывали по формуле:

Еб (г/сут) = (N (г/сут) + 4) $\times$ 6,25,

где Еб – кол-во теряемого белка;

N – кол-во теряемого азота мочи.

2.3.3 Статистические методы

Полученные данные записывали в базу данных “MS Excel” (пакет офисных приложений “Microsoft Office 2010”). Каждый столбец таблицы соответствовал номеру клинического случая и определенному клиническому признаку (полу, возрасту, диагнозу, локализации поражения, а также данные NIHSS, неинвазивных температур, температурам, измеренным в аксиллярной области и др.). Для дальнейшего статистического анализа результаты переносили в «статистический пакет для социальных наук» (SPSS 12.0 2012 г., «SPSS: An IBM Company»). С целью оценки статистической значимости различий между несвязанными выборками использовали критерий Манна-Уитни и Фишера, для связанных выборок – парный критерий Вилкоксона. Вариабельность исследуемых показателей оценивали по коэффициенту вариации (Кв). Контроль статистической значимости полученных результатов реализовывался комплексом современных статистических методов. Графическое построение статистических данных производили в программе “Microsoft Word 2010”.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Доклинический этап исследования.

Исследование со здоровыми добровольцами

В группе здоровых 1,5 – часовой сеанс КЦГ обусловил достоверное снижение усредненной по 18 областям измерений ТКБП на 12,93% от $36,80 \pm 0,41$ до $32,41 \pm 0,97$ °C ($p < 0,01$) (рис. 6-7).

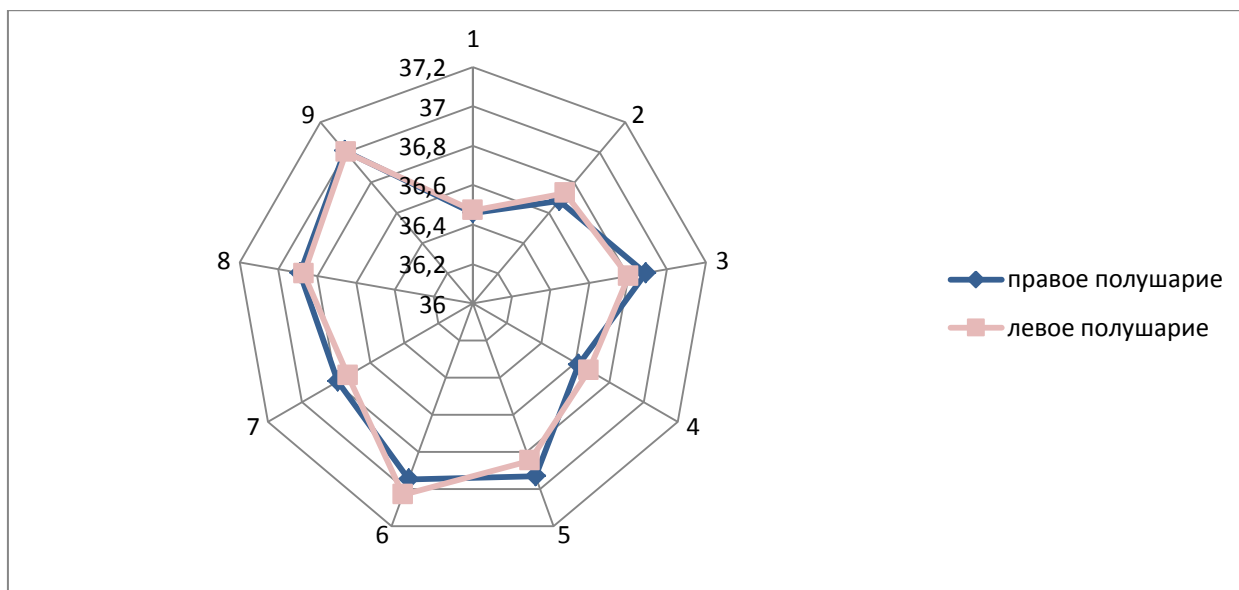


Рис. 6. Распределение ТКБП у здоровых добровольцев до КЦГ

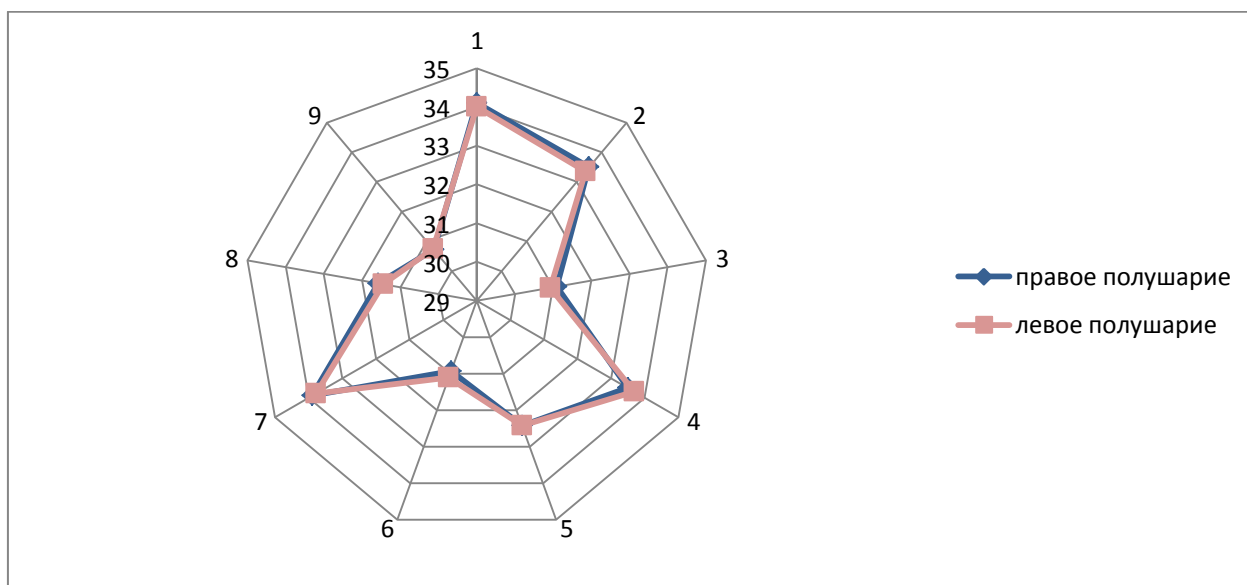


Рис. 7. Распределение ТКБП у здоровых добровольцев через 1,5 ч КЦГ

Через 30 мин после согревания ТКБП восстанавливалась до исходного уровня, при этом нарушений температурного баланса ГМ не выявлено (рис. 8).

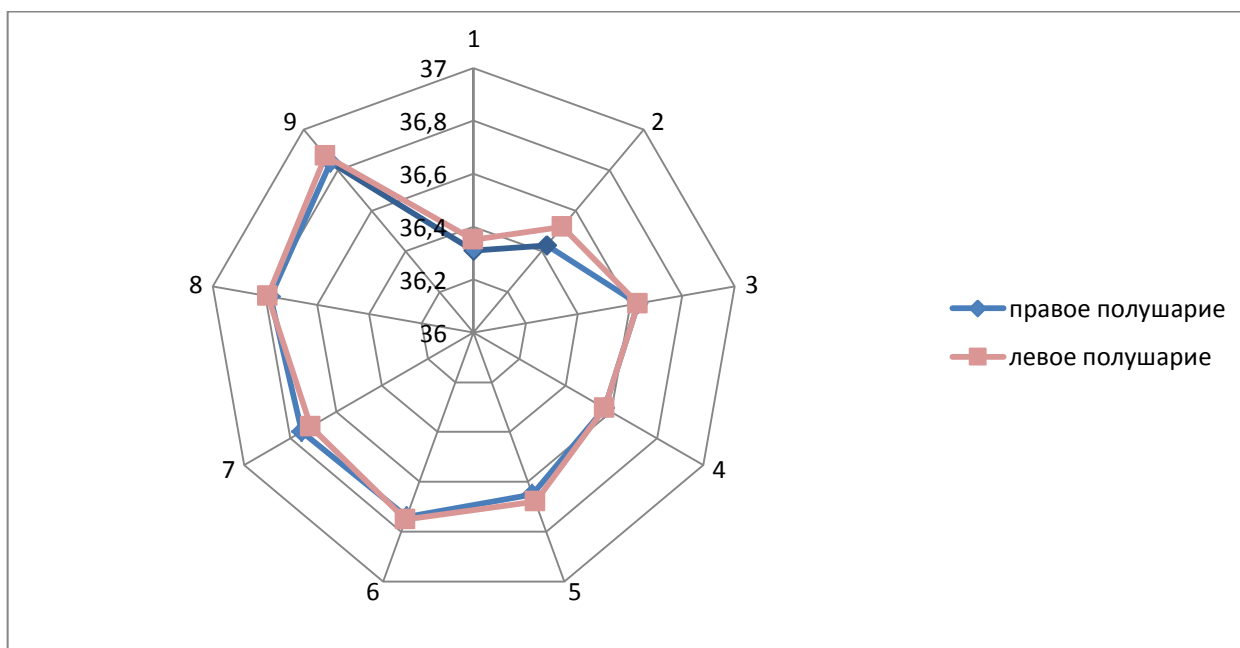


Рис. 8. Распределение ТКБП у здоровых добровольцев через 30 мин после КЦГ

СВ до КЦГ составил $5,48 \pm 0,77$ л/мин, а на завершающем этапе процедуры охлаждения достоверно снизился на 24,64%, составив $4,13 \pm 0,35$ л/мин ($p < 0,01$), через час после КЦГ показатели СВ и ТКБП практически не отличались от зарегистрированных до КЦГ: $5,30 \pm 0,71$ л/мин и $36,65 \pm 0,32$ °C соответственно. Динамики АД и ЧСС не выявлено.

Переносимость процедуры оценивали как удовлетворительную. В начале процедуры двое из добровольцев отмечали появления чувства покалывания в области скальпа, однако в течение 5-10 мин это ощущение проходило. В течение процедуры 6 добровольцев отмечали легкую сонливость, 8 из 10 отмечали повышение диуреза. После процедуры все добровольцы описывали появление ощущения необычной бодрости, сохраняющейся в течение 4-6 ч. Осложнений после процедуры не наблюдали.

3.2. Клинический этап исследования

3.2.1. Термомониторинг

У пациентов с ишемическим инсультом усредненные по 18 областям измерений исходные ТКБП составили: 1а – $36,59 \pm 0,36^{\circ}\text{C}$; 1б – $36,74 \pm 0,29^{\circ}\text{C}$; 2а – $37,02 \pm 0,83^{\circ}\text{C}$; 2б – $37,14 \pm 0,88^{\circ}\text{C}$. КЦГ обеспечила достоверное снижение усредненной по 18 областям измерений ТКБП (рис. 9).

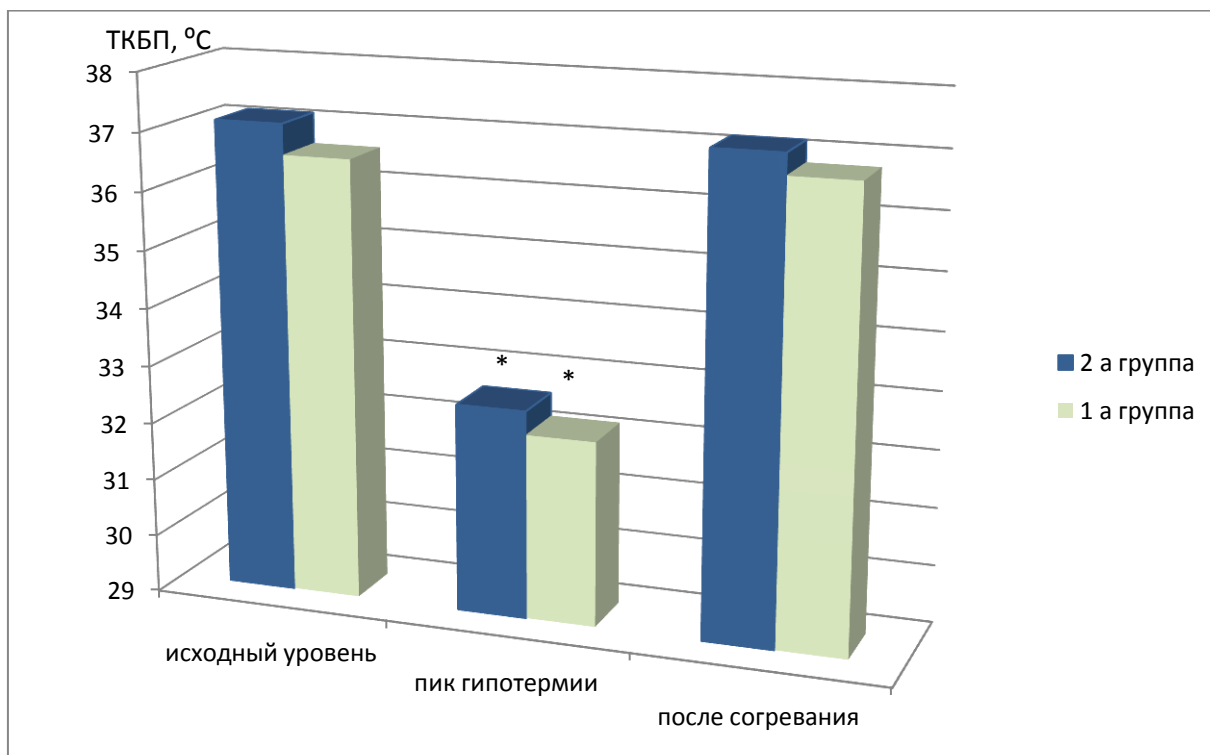


Рис. 9. Динамика церебральной температуры у пациентов с КЦГ

Примечание: ТКБП – температура коры больших полушарий;

* - значимость различий при сравнении показателей с исходным уровнем ($p < 0,01$).

Вариации Та демонстрировали недостоверное снижение базальной температуры от $36,67 \pm 0,31^{\circ}\text{C}$ до $36,40 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ и от $36,62 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ до $36,51 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ у пациентов подгрупп 2а и 1а соответственно.

При выявлении общей гипертермии выше 37°C или церебральной гипертермии выше $37,5^{\circ}\text{C}$ после процедуры согревания у пациентов основных групп принимали решение об инициации повторного сеанса КЦГ, длительностью 48 часов. У пациентов контрольных групп при выявлении общей гипотермии назначали стандартную антипиретическую терапию. СВЧ-исследование на 6-е сутки от начала заболевания выявило достоверное ($p<0,05$) снижение частоты центральной церебральной гипертермии у пациентов с тяжестью неврологического дефицита более 13 баллов по NIHSS, которым проводили КЦГ. Так, у 33% пациентов основных групп выявлено повышение средней ТКБП выше $37,5^{\circ}\text{C}$, в то время как у пациентов контрольных групп данный показатель равнялся 58%.

При анализе Кв измеренных при поступлении ТКБП не выявлено статистически достоверной связи с уровнем неврологического дефицита (табл. 12).

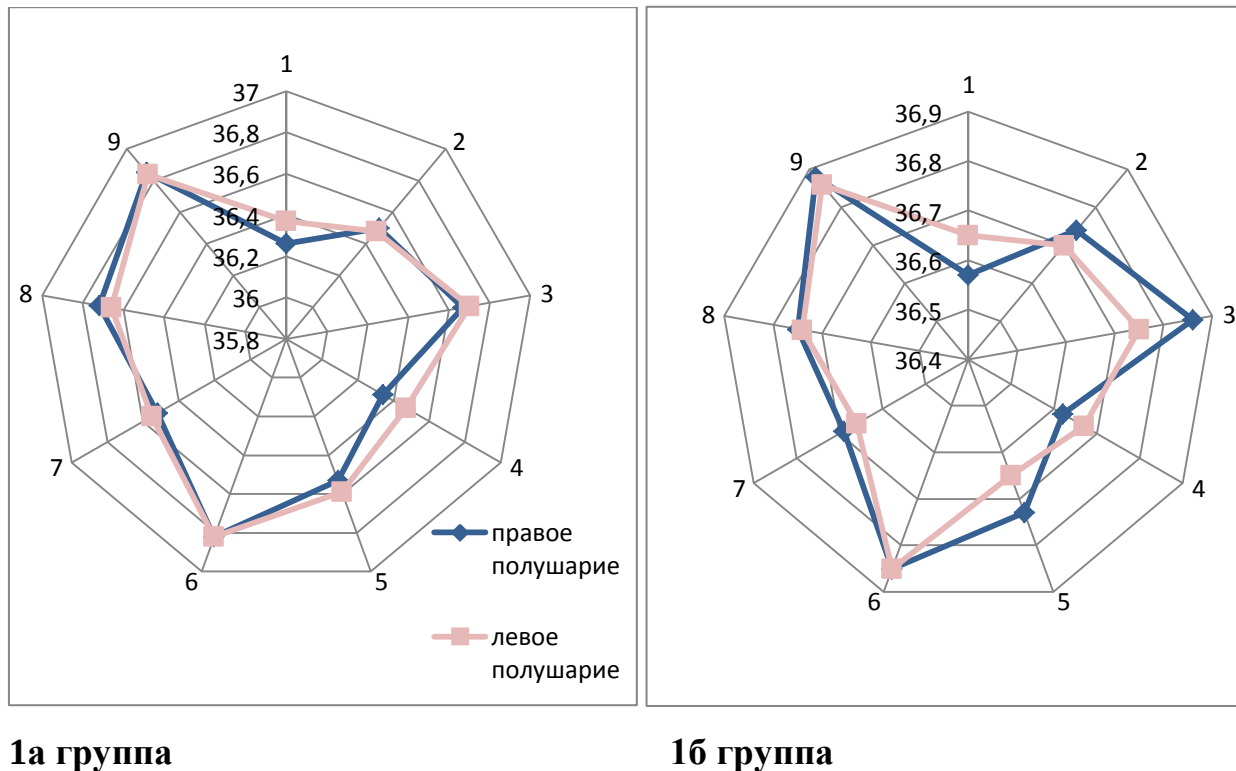


Рис. 11. Распределение исходных ТКБП у пациентов 1а и 1б группы.

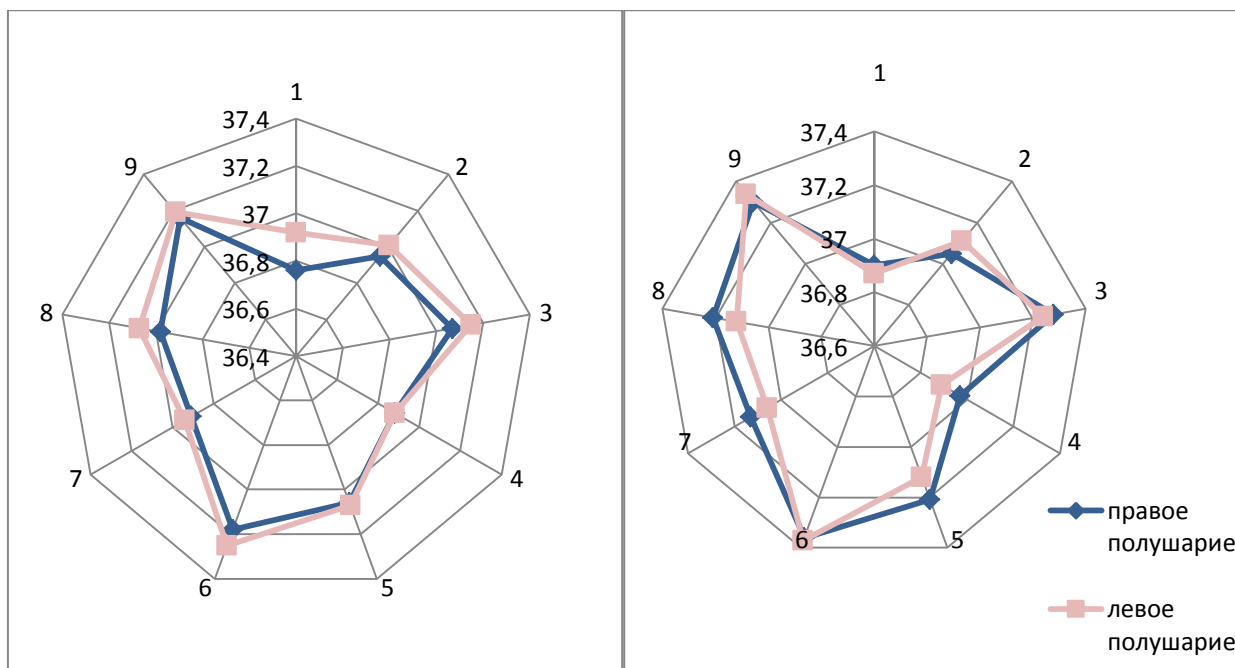


Рис. 12. Распределение исходных ТКБП у пациентов 2а и 2б группы.

Таблица 12

Корреляционная связь Кв ТКБП и тяжести неврологического дефицита

Показатели	1а	1б	2а	2б
Кв	0,008	0,007	0,007	0,007
NIHSS	9,20± 1,33	9,39± 1,34	18,15± 4,33	17,92± 3,26

3.2.2. Влияние КЦГ на гемодинамику и кислородно-транспортную функцию крови

В 2а группе пациентов с ИИ КЦГ приводила к достоверному снижению СВ уже через 6 часов охлаждения на 15,8%, а на пике гипотермии – на 17,2% ($p < 0,01$), VO_2 снижался на 14,7 и 16,1% соответственно ($p < 0,01$). После окончания КЦГ все показатели возвращались к исходным данным (табл. 13).

Таблица 13

Динамика СВ и VO_2 у пациентов 2а группы (с КЦГ)

Период регистрации	СВ, л/мин, $M \pm \sigma$	VO_2 , мл/мин, $M \pm \sigma$
До КЦГ	$4,83 \pm 0,65$	$243,05 \pm 23,66$
6 ч КЦГ	$4,07 \pm 0,41^*$	$207,33 \pm 17,15^*$
Пик гипотермии	$4,00 \pm 0,32^*$	$204,03 \pm 15,71^*$
Окончание согревания	$4,69 \pm 0,56$	$238,31 \pm 22,60$

Примечание: СВ – сердечный выброс, VO_2 – потребление кислорода;

* – значимость различий при сравнении показателей с исходным уровнем, ($p < 0,01$).

В 2б группе пациентов, которым КЦГ не проводили, отмечали спонтанное недостоверное снижение показателей на протяжении 48 часов наблюдений (табл.14).

Таблица 14

Динамика СВ и VO_2 у пациентов у пациентов 2б группы (без КЦГ)

Период регистрации	СВ л/мин	VO_2 мл/мин
Исход	$4,74 \pm 0,57$	$247,56 \pm 18,62$
24 ч	$4,69 \pm 0,52$	$243,72 \pm 17,92$
48 ч	$4,72 \pm 0,53$	$242,78 \pm 16,54$

Примечание: СВ – сердечный выброс, VO_2 – потребление кислорода.

Важно отметить, что в группах пациентов с ИИ, которым проводили сеанс КЦГ, на всем протяжении исследования показатели АД не претерпевали сколь-нибудь заметных изменений, как и в группах сравнения. Отмечали динамику снижения ЧСС, что объясняется нарушениями ритма (фибрилляцией предсердий, со склонностью к тахикардии) у большинства пациентов всех

групп при поступлении. В процессе терапии значения ЧСС были несколько снижены (табл. 15).

Таблица 15

Данные физиологических показателей у исследуемых пациентов, $M \pm \sigma$

Группа	Показатели			
	САД, мм.рт.ст.		ЧСС	
	Исходное значение	6 ч	Исходное значение	6 ч
1a	$84,70 \pm 9,84$	$84,56 \pm 7,93$	$76,16 \pm 7,78$	$76,24 \pm 6,22$
1б	$83,77 \pm 7,26$	$82,16 \pm 4,86$	$82,06 \pm 12,53$	$88,34 \pm 8,10$
2a	$159,6 \pm 13,2$	$156,7 \pm 10,3$	$91,26 \pm 15,09$	$87,26 \pm 10,66$
2б	$112,08 \pm 11,88$	$107,42 \pm 7,89$	$95,44 \pm 15,91$	$90,03 \pm 10,92$

Примечание: САД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

В тоже время в нашем исследовании выявлено снижение СВ у здоровых и больных с ИИ при стабильной температуре тела, причем при использовании двух методов регистрации – импедансного и ультразвукового (ранее у здоровых добровольцев). Связать развитие обнаруженного нами эффекта только с действием низкотемпературного фактора вряд ли возможно. Свидетельств изменения пред- и постнагрузки, а также ЧСС и АД не отмечено. В механизмы развития данного эффекта могут быть вовлечены реакции, являющиеся следствием снижения температуры нейронов коры больших полушарий, что требует дальнейшего изучения. Также следует упомянуть, что в исследовании участвовали 2 пациента с исходной ФВ ниже 30%, у которых не отмечено столь значимого снижения СВ, в связи с чем дополнительной коррекции гемодинамики им не потребовалось.

При исследовании газового состава артериальной и смешанной венозной крови в 2а группе отмечали незначительное увеличение paO_2 наряду с достоверным увеличением pvO_2 на 9,9% уже через 6 часов после начала сеанса КЦГ по сравнению с исходными значениями, артериовенозная разница при этом снижалась на 10,6%. В группе сравнения динамики не выявлено в течение аналогичного периода наблюдения. На момент окончания процедуры согревания отмечали снижение pvO_2 на 6,5% с одновременным увеличением артериовенозной разницы на 7,2% (рис. 13-14).

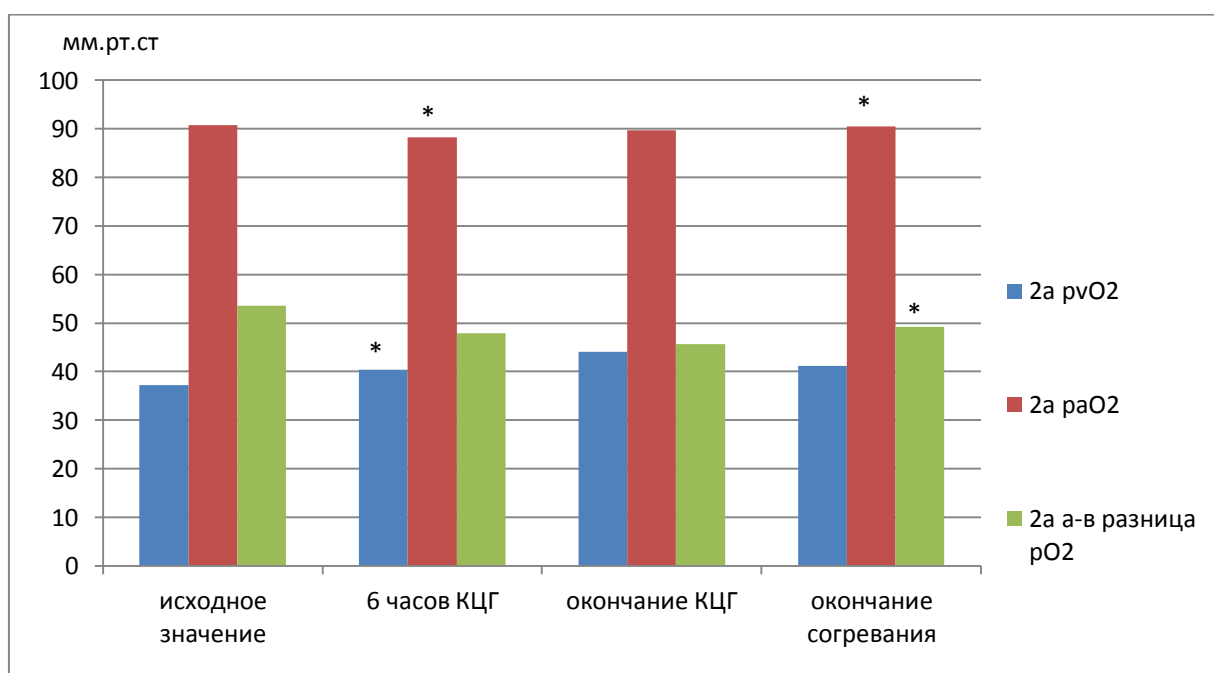


Рис. 13. Динамика pO_2 артериальной и смешанной венозной крови и артериовенозной разницы pO_2 у пациентов 2а подгруппы.

Примечание: pvO_2 – парциальное давление O_2 в смешанной венозной крови, paO_2 – парциальное давление O_2 в артериальной крови;

* - значимость различий при сравнении показателей с уровнем предыдущего измерения, ($p < 0,01$).

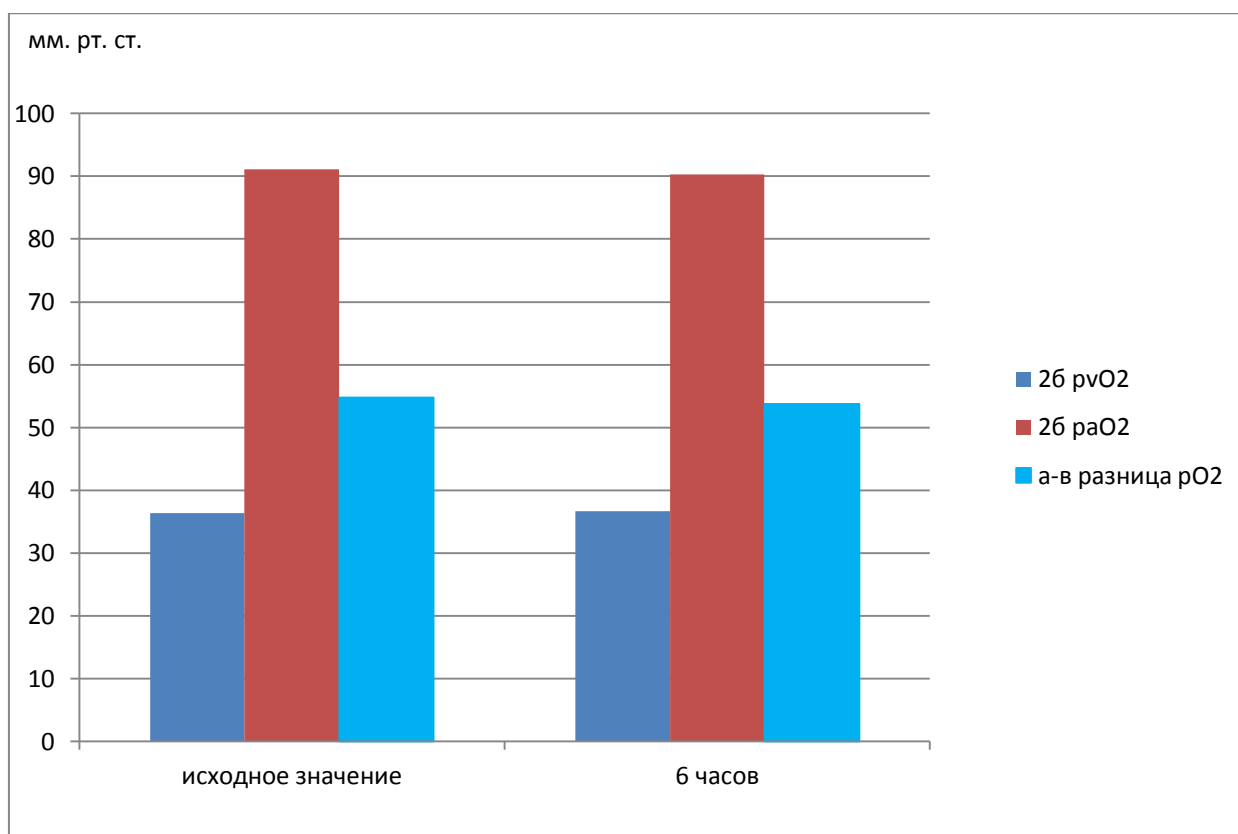


Рис. 14. Динамика pO_2 артериальной и смешанной венозной крови у пациентов 26 подгруппы

Примечание: pvO_2 – парциальное давление O_2 в смешанной венозной крови, paO_2 – парциальное давление O_2 в артериальной крови.

Снижение артериовенозной разницы по O_2 в течение сеанса гипотермии с одновременным повышением pvO_2 подтверждает снижение метаболических потребностей организма. Причем несмотря на снижение доставки O_2 , вызванное снижением СВ, усугубления церебральной или тканевой гипоксии не происходит, на что указывает повышение pvO_2 . Не выявлено достоверной динамики по уровню лактата в артериальной и смешанной венозной крови у пациентов при индукции КЦГ и в процессе согревания, что также косвенно подтверждает отсутствие гипоксии в течение сеанса КЦГ (табл. 16 и 17).

Таблица 16

Динамика уровня лактата у пациентов 2а и 2б групп, ммоль/л, М ±σ

Группа	Исходное значение		6 часов	
	Артериальная кровь	СВК	Артериальная кровь	СВК
2а	1,14 ± 0,36	1,39 ± 0,38	1,01 ± 0,26	1,34 ± 0,23
2б	1,16 ± 0,40	1,52 ± 0,49	1,09 ± 0,33	1,41 ± 0,36

Примечание: СВК – смешанная венозная кровь.

Таблица 17

Динамика уровня лактата у 2а группы при согревании, ммоль/л, М ±σ

Группа	Окончание КЦГ		6 часов согревания	
	Артериальная кровь	СВК	Артериальная кровь	СВК
2а	0,90 ± 0,26	1,27 ± 0,25	0,85 ± 0,22	1,25 ± 0,20

Примечание: СВК – смешанная венозная кровь.

3.2.3 Влияние КЦГ на гомеостаз КОС и ВЭБ

Основные и контрольные группы были сравнимы по исходным показателям КОС и ВЭБ (табл. 18-20). При исследовании исходного КОС артериальной и смешанной венозной крови не выявлено достоверной разницы между группами и при анализе динамики КОС в дальнейшем (табл. 18, 19).

Таблица 18

Динамика pH, BE и pCO₂ артериальной и смешанной венозной крови
в группах 2а и 2б в первые 6 часов лечения

Время		Исходное значение		6 часов лечения	
Группа	Вид крови Параметр	Артериальная кровь	СВК	Артериальная кровь	СВК
2 а	pH, М ±σ	7,42 ± 0,04	7,38 ± 0,04	7,42 ± 0,02	7,38 ± 0,03
	BE, М ±σ	-0,85 ± 2,68	-1,38 ± 2,99	-0,20 ± 1,71	-1,04 ± 1,73
	pCO ₂ , мм.рт.ст., М ±σ	36,28 ± 3,52	40,18 ± 4,11	37,21 ± 2,49	41,05 ± 2,86
2 б	pH, М ±σ	7,4 ± 0,05	7,36 ± 0,06	7,41 ± 0,03	7,36 ± 0,03
	BE, М ±σ	-1,41 ± 2,83	-2,18 ± 3,40	-0,31 ± 1,58	-1,49 ± 1,48
	pCO ₂ , мм.рт.ст., М ±σ	37,09 ± 4,26	41,36 ± 4,58	38,03 ± 2,75	42,17 ± 3,18

Примечание: СВК – смешанная венозная кровь.

Таблица 19

Динамика pH, Ве и рСО₂ артериальной и смешанной венозной крови
в группе 2а в процессе согревания

Время	Окончание КЦГ		Окончание согревания	
Вид крови Параметр	Артериальная кровь	СВК	Артериальная кровь	СВК
pH, М ± σ	7,42 ± 0,02	7,37 ± 0,02	7,41 ± 0,02	7,36 ± 0,02
ВЕ, М ± σ	0,40 ± 1,31	-0,87 ± 1,38	0,30 ± 0,92	-0,96 ± 1,43
рСО ₂ , мм.рт.ст., М ± σ	38,59 ± 2,67	42,82 ± 3,13	39,56 ± 1,74	44,05 ± 2,04

Примечание: СВК – смешанная венозная кровь.

Также не выявлено достоверных отличий в исходном уровне Ca²⁺, K⁺, Na⁺ и Cl⁻ в смешанной венозной крови в основных группах и группах сравнения. В группе 2а при процедуре согревания не выявлено достоверной динамики уровня исследуемых электролитов (табл.20, 21).

Таблица 20

Динамика Ca²⁺, K⁺, Na⁺ и Cl⁻ в смешанной венозной крови
у пациентов 2а и 2б подгрупп

Группа	Электролит	Исходное значение	6 часов
2а	Ca ²⁺ , М ± σ	1,1 ± 0,12	1,13 ± 0,11
	K ⁺ , М ± σ	4,15 ± 0,52	4,12 ± 0,42
	Na ⁺ , М ± σ	139,46 ± 4,48	140,92 ± 3,15

Продолжение таблицы 20

	Cl ⁻ , М ± σ	102,87 ± 6,73	103,51 ± 5,18
2б	Ca ²⁺ , М ± σ	1,14 ± 0,10	1,14 ± 0,09
	K ⁺ , М ± σ	4,20 ± 0,54	4,12 ± 0,51
	Na ⁺ , М ± σ	139,83 ± 3,73	140,64 ± 3,21
	Cl ⁻ , М ± σ	102,21 ± 5,11	103,81 ± 3,76

Таблица 21

Динамика Ca²⁺, K⁺, Na⁺ и Cl⁻ в смешанной венозной крови у пациентов 2а под-
группы в процессе согревания

Группа	Электролит	Окончание КЦГ	6 часов согревания
2а	Ca ²⁺ , М ± σ	1,15 ± 0,11	1,16 ± 0,10
	K ⁺ , М ± σ	4,33 ± 0,37	4,20 ± 0,34
	Na ⁺ , М ± σ	141,69 ± 1,74	141,97 ± 2,37
	Cl ⁻ , М ± σ	104,62 ± 5,02	105,64 ± 5,25

При исследовании уровня гликемии отмечено снижение среднего значения данного показателя через 6 часов во всех группах, однако достоверной разницы между группами контроля и сравнения не найдено (рис.15). Не обнаружено динамики уровня гликемии при процедуре согревания в 2а группе (рис. 16).

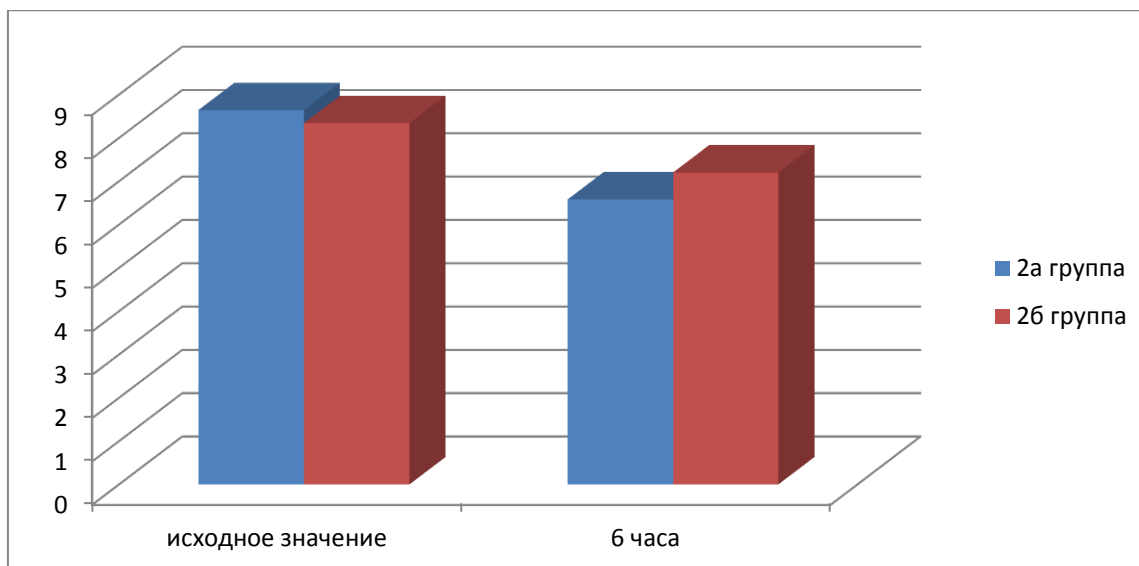


Рис.15. Уровень гликемии у пациентов при поступлении и через 6 часов

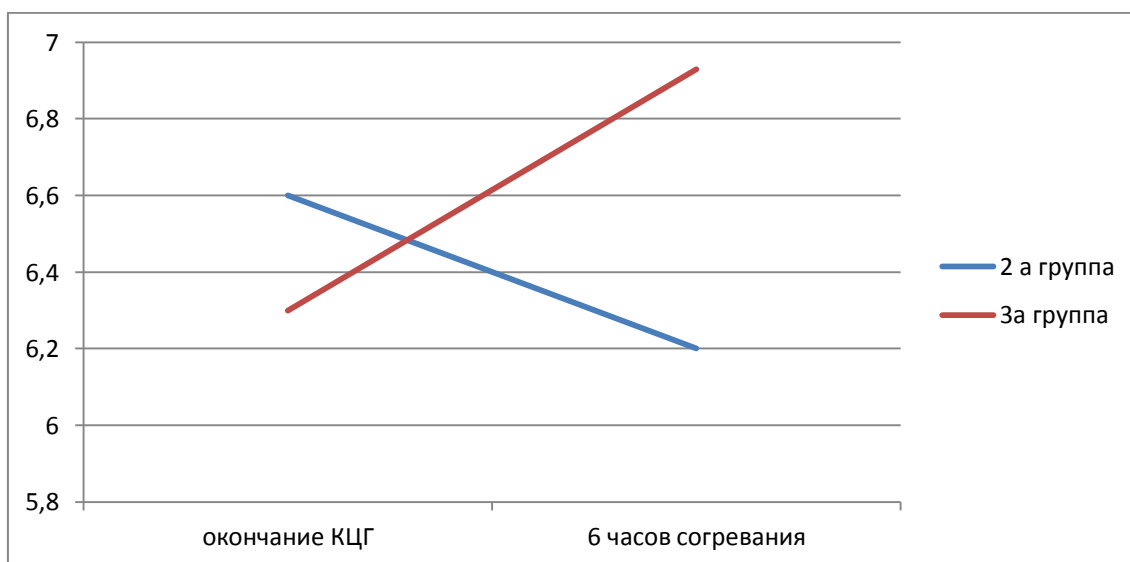


Рис.16. Динамика уровня гликемии при процедуре согревания в 2а и 3а группах

3.2.4. Нутритивная поддержка

В 2а группе пациентов с ИИ КЦГ (n=14) приводила к достоверному снижению REE через 6 часов на 17,1% и на пике гипотермии – на 18,8% ($p<0,01$). После окончания КЦГ все показатели возвращались к исходным значениям (табл. 22, 23). В 2б группе пациентов, которым КЦГ не проводили (n=13), достоверной динамики не было (табл. 22).

Таблица 22

Динамика энергопотребностей и респираторного коэффициента
пациентов 2а и 2б групп в течение первых 6 часов лечения

Период регистрации	REE, ккал/сут, М ± σ	RQ, М ± σ	REE, ккал/сут, М ± σ	RQ, М ± σ
	2а группа		2б группа	
Исходный уровень	1654,14 ± 159,01	0,74 ± 0,02	1707,00 ± 128,10	0,74 ± 0,03
6 часов	1372,07 ± 90,40 *	0,76 ± 0,02 *	1698,00 ± 122,11	0,74 ± 0,02

Примечание: REE–реальные энергозатраты, RQ – респираторный коэффициент; * – статистически значимые различия при сравнении параметра с исходным уровнем, (p<0,01).

Таблица 23

Динамика энергопотребностей и респираторного коэффициента
пациентов 2а группы в течение процесса согревания

Период регистрации	REE, ккал/сут, М ± σ	RQ, М ± σ
Окончание КЦГ	1343,13 ± 90,90	0,76 ± 0,01
Окончание согревания	1606,21 ± 170,00*	0,76 ± 0,01

Примечание: REE–реальные энергозатраты, RQ – респираторный коэффициент; * – статистически значимые различия при сравнении параметра с уровнем на момент окончания КЦГ (p<0,01).

В группах с КЦГ отмечено снижение суточных потерь азота на 23,1-25,9% в течение сеанса КЦГ по сравнению с группами сравнения ($p<0,01$) (табл. 24). Тот факт, что снижение потерь азота преобладало над снижением REE, вероятно, указывает на перестройку путей метаболизма с частичным купированием синдрома гиперкатаболизма. В день согревания отмечено достоверное повышение потерь азота до исходного уровня, однако в дальнейшем у пациентов основных групп в течение всего периода наблюдения данный параметр оставался ниже, чем у пациентов групп сравнения. Также при анализе суточного диуреза выявлено увеличение данного показателя на 14% в течение сеанса КЦГ ($p<0,05$) (рис. 17). Можно предположить, что увеличение диуреза является дополнительным механизмом противоотечного эффекта гипотермии на организм человека.

Таблица 24

Динамика потерь белка в исследуемых группах, г/кг массы тела

Сутки Группа	1-е	2-е	3-и	5-е	9-е
2а (n=14)	0,99± 0,17*	1,12 ± 0,19*	1,27± 0,17*	1,45 ± 0,11	1,46 ± 0,14
2б (n=13)	1,35 ± 0,14	1,55 ± 0,19	1,63 ± 0,19	1,56 ± 0,14	1,49 ± 0,06

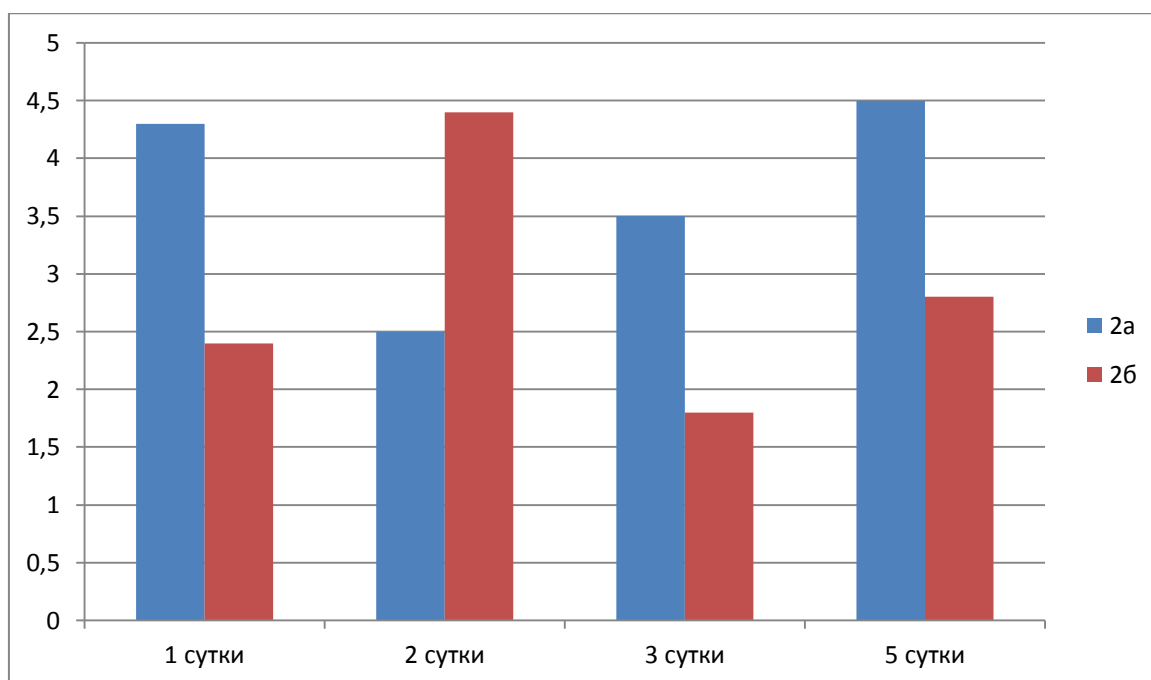


Рис. 17. Динамика суточного диуреза у пациентов исследуемых групп.

Весьма интересным оказывается тот факт, что при практически неизменном уровне базальной температуры, REE снижается в среднем на 14-15% в течение сеанса КЦГ у больных ИИ. Столь значительное снижение общего метаболизма можно связать с преимущественным снижением обменных процессов головного мозга, температура которого снижается на 3-4°C. Данное наблюдение весьма важно для корректного назначения нутриционной терапии, так как гипералиментация может приводить к гипергликемии, что в свою очередь является фактором риска вторичного повреждения головного мозга у пациентов с церебральными катастрофами.

На уменьшение REE может значительно повлиять и снижение СВ. Известно, что вклад сердечной мышцы в общий метаболизм организма человека составляет не менее 10%, а головного мозга – около 20%, что в совокупности при подавлении их метаболизма способно вызвать заметную депрессию REE.

3.2.5. Влияние КЦГ на неврологический дефицит и степень инвалидизации

В основных группах с КЦГ отмечали выраженную положительную динамику при оценке неврологического дефицита и уровня сознания пациентов по NIHSS и FOUR (рис. 18, 19).

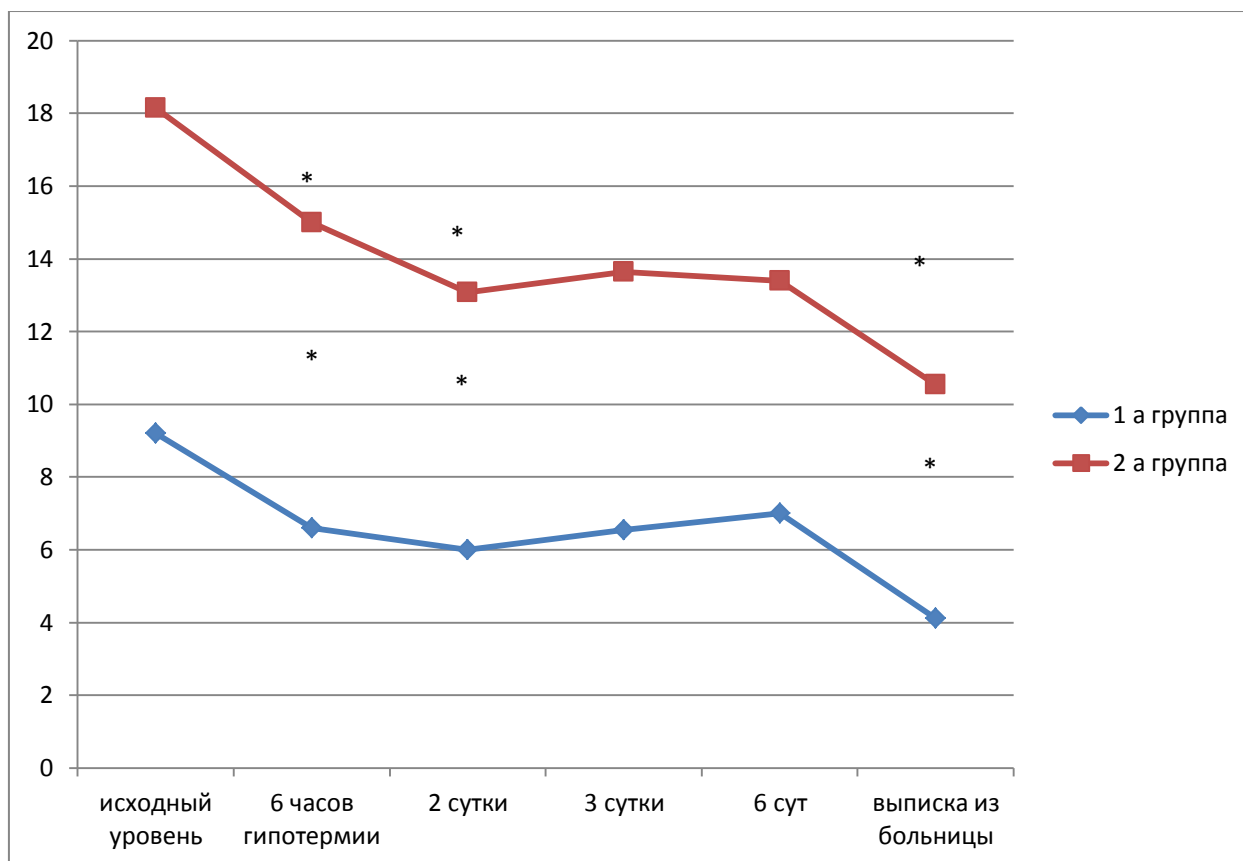


Рис.18. Динамика неврологического дефицита у пациентов с КЦГ по NIHSS

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с предыдущим измерением ($p < 0,01$).

Схожая динамика выявлена при оценке уровня сознания по шкале FOUR (рис. 19).

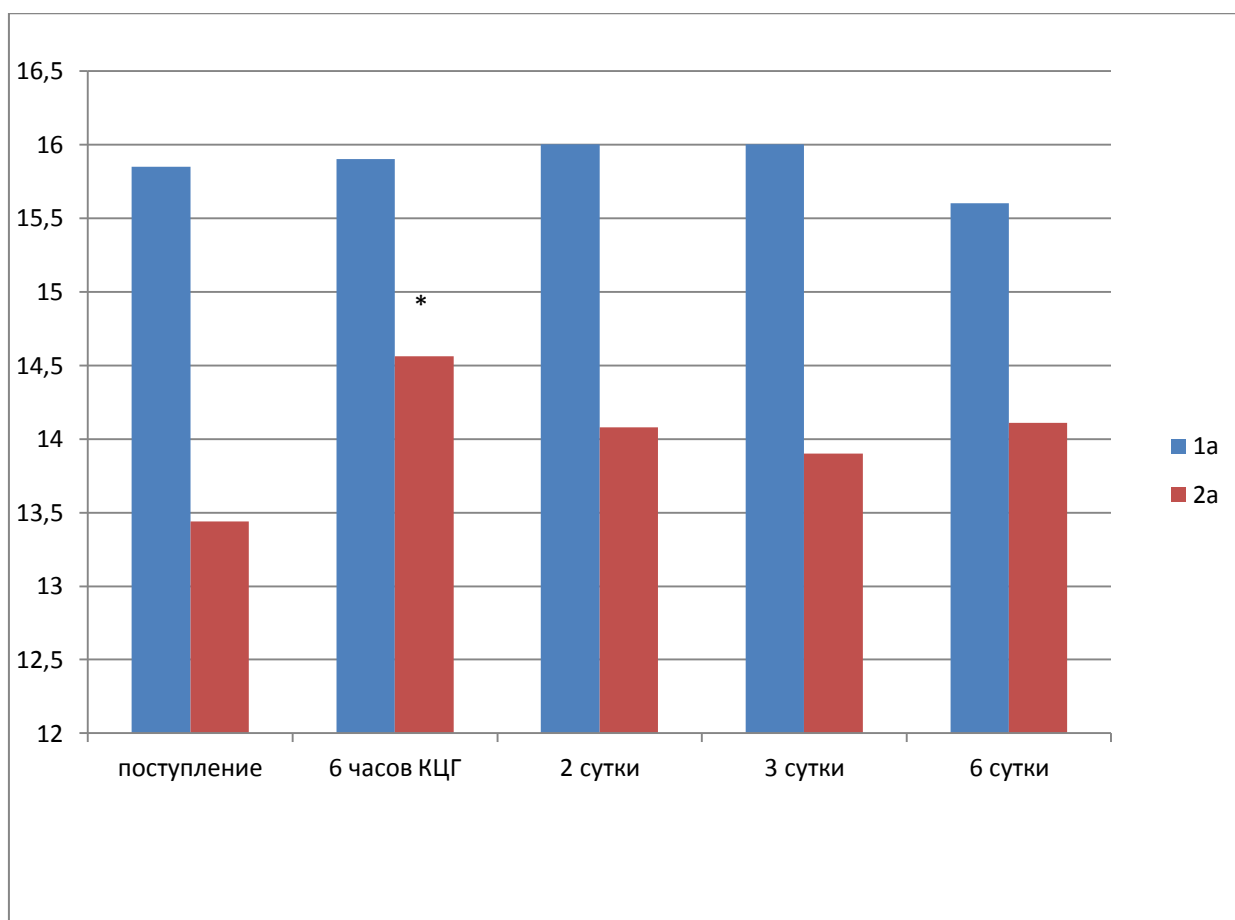


Рис. 19. Динамика уровня сознания у пациентов с КЦГ по шкале FOUR
Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с предыдущим измерением ($p < 0,01$).

В группах без КЦГ динамика вышеперечисленных показателей была менее выраженной (табл. 25, 26).

Таблица 25

Динамика неврологического дефицита по NIHSS у пациентов без КЦГ

Период регистрации Группа	Поступление	Сутки			Выписка
		2-е	3-и	6-е	
1 б	9,39 ± 1,34	9,72 ± 2,10	10,67 ± 5,11	8,82 ± 2,81	6,29 ± 2,42 *
2 б	17,92 ± 3,26	17,97 ± 3,77	17,88 ± 3,91	16,83 ± 3,81	11,75 ± 1,60 *

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с предыдущим измерением ($p < 0,01$).

Таблица 26

Динамика уровня сознания по шкале FOURy пациентов без КЦГ

Период регистрации Группа	Поступление	Сутки		
		2-е	3-и	6-е
1 б	15,83 ± 0,37	15,72 ± 0,56	15,06 ± 2,50	15,65 ± 1,18
2 б	12,61 ± 1,69	12,64 ± 2,04	12,85 ± 2,25	13,31 ± 2,17

Как можно видеть, в первые 6 суток средний уровень неврологического дефицита не менялся. Значимое снижение среднего значения данного показателя происходило позже, в том числе и вследствие исключения наиболее тяжелых пациентов из расчетов по причине летального исхода.

Следует отметить, что у 4 пациентов из 1а группы 12-часовой сеанс был неэффективен, т.к. после процедуры согревания отмечали возвращение неврологического дефицита, в связи с чем им был проведен 24-часовой сеанс.

У одного из пациентов через 2 суток после КЦГ наблюдали выраженное угнетение сознания и нарастание неврологического дефицита в связи с расширением зоны инфаркта в объеме до всего полушария, вследствие чего был начат повторный сеанс КЦГ, длительностью 4 суток. Еще у одного пациента с инфарктом в продолговатом мозге во время КЦГ произошла остановка дыхания с последующей остановкой сердечной деятельности. После успешных реанимационных мероприятий отмечено быстрое восстановление ясного уровня сознания, выраженное снижение неврологического дефицита и стабилизация состояния на фоне продленной КЦГ до 4 суток. 4 пациента отказались от КЦГ после ее начала в связи с «неудобностью процедуры», у двоих из них возникла дрожь, в связи с чем процедура была преждевременно прекращена. В 2а группе 6 пациентам был проведен 48-часовой сеанс КЦГ и троим – 72-часовой сеанс. Один пациент отказался от КЦГ через 6 часов после начала охлаждения. В 3а группе 5 пациентов нуждались в 48-часовой КЦГ, и трое – в 72-часовом сеансе. Решение о продолжении сеанса принимали или при клинике нарастания отека ГМ, или при выявлении церебральной гипертермии выше 37,5°C, повторный сеанс гипотермии продолжался до стабилизации состояния. Всем пациентам при появлении клиники отека ГМ при отсутствии противопоказаний назначали 15% раствор маннитола в дозе 1-1,5 г/кг массы тела.

В периоде отдаленных последствий в группах с КЦГ степень инвалидизации была достоверно ниже (табл.27, рис. 20).

Таблица 27

Степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина
в отдаленном периоде

Группы	Основная	Контрольная
1	$1,85 \pm 1,53\#$	$2,50 \pm 1,42$
2	$4,36 \pm 1,54^*$	$5,33 \pm 1,11$

Примечание: # – достоверность отличий по сравнению с аналогичной контрольной группой, ($p < 0,01$), * – достоверность отличий по сравнению с аналогичной контрольной группой ($p < 0,05$).

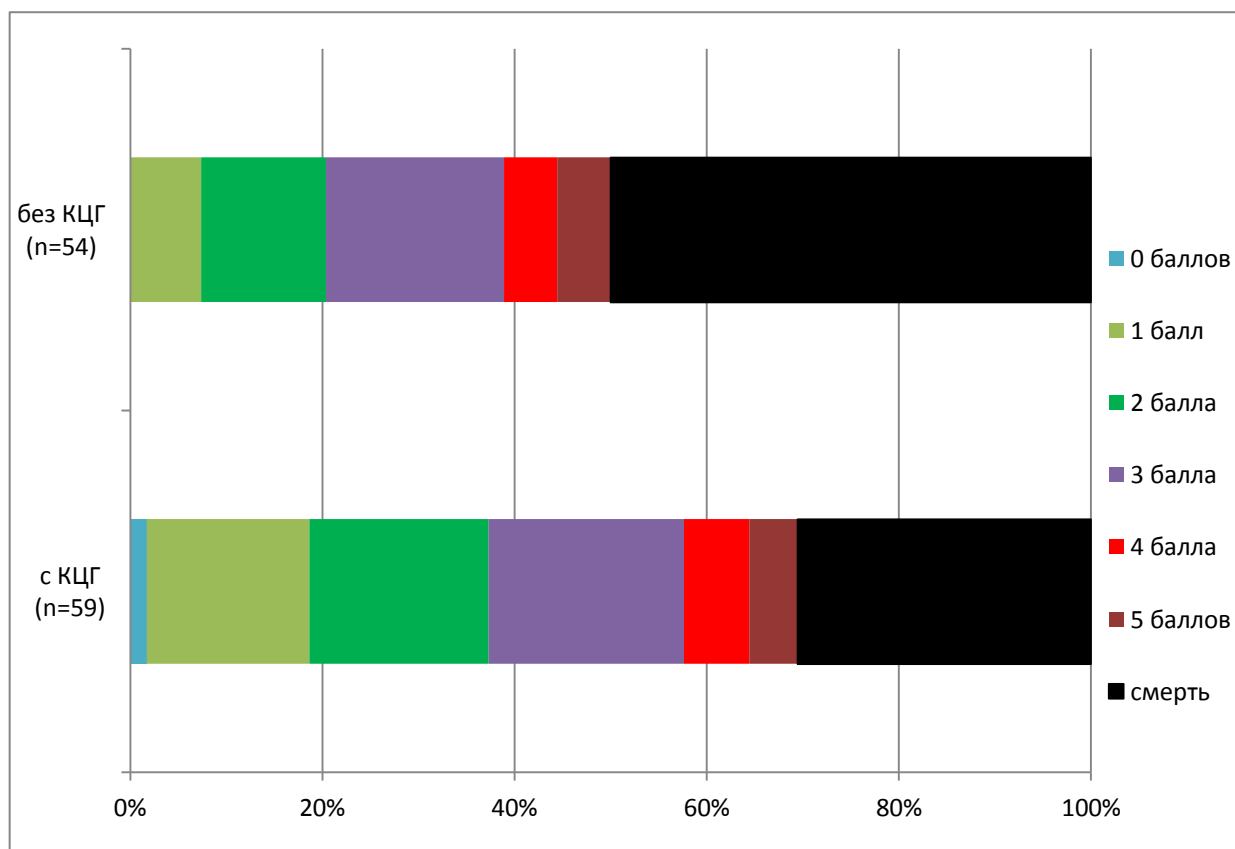


Рис. 20. Степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в отдаленном периоде

В группах с КЦГ возросла доля пациентов с хорошим и удовлетворительным функциональным исходом (2 балла и менее) – 37,3 против 20,4%.

18,6 % пациентов с КЦГ смогли вернуться ко всем своим повседневным обязанностям, в то время как в группах без КЦГ – лишь 7,4% (рис. 20).

3.2.6. Осложнения и летальность

Отмечали выраженное снижение летальности в группах с КЦГ по сравнению с группами сравнения (табл.28). КЦГ заметно снизило летальность в остром и подостром периоде. 44,5% летальных случаев в группах с КЦГ произошли после 21 суток от начала заболевания, в то время как в контрольных группах 93% летальных случаев – до 21 суток (табл. 29). В связи с этим можно предположить, что при внедрении более активной реабилитационной программы у данных пациентов, вероятно, можно было бы избежать летального исхода. Основной причиной летальных исходов в остром и подостром периодах являлся нарастающий отек головного мозга, а в сроке 20 и более дней – ТЭЛА и пневмония. В основных группах с тяжестью неврологического дефицита 13 и более баллов по NIHSS отмечали увеличение частоты респираторных инфекционных осложнений на 17,3%. Это объясняется удлинением сроков лечения наиболее тяжелых пациентов и увеличением количества пациентов, которым проводили длительную ИВЛ, в то время как в контрольных группах наиболее тяжелые пациенты погибали на ранних сроках госпитализации. У пациентов 1а группы достоверных статистических отличий в частоте инфекционных респираторных осложнений по сравнению с пациентами контрольной группы не выявлено. У выписанных пациентов основными причинами смерти в течение 90 дней с момента заболевания являлись повторные ОНМК, пневмония и декомпенсация СД.

Таблица 28

Летальность пациентов на 90-й день

Группы	Основная	Контрольная
1	2 пац. (10%)	2 пац. (11,1%)
2	16 пац. (41%)*	25 пац. (69%)*

Примечание: *– достоверность отличий по сравнению с аналогичной контрольной группой ($p < 0,01$).

Таблица 29

Распределение летальных исходов по периодам наблюдения

Летальность	1а	1б	2а	2б
24-часовая	0	0	0	0
До 3 сут	0	0	0	1
До 8 сут	0	1	0	3
До 20 сут	1	0	5	5
21 и более сут	1	0	5	2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ощутимые достигнутые успехи в профилактике и лечении различных заболеваний, лечение инфаркта головного мозга остается важной медико-социальной проблемой в России и мире, являясь одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. До сих пор не существует ни одного препарата с достоверным доказанным нейропротективным эффектом, поэтому национальные ассоциации по борьбе с инсультом призывают к проведению дополнительных исследований для поиска методики, обеспечивающей достоверную нейропротекцию при инфаркте головного мозга. В связи с этим на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии Медицинского института РУДН было начато исследование, основной целью которой являлась оптимизация лечения пациентов с инфарктом головного мозга путем проведения КЦГ в первые сутки после дебюта заболевания.

В проведении доклинического этапа с целью изучения эффектов КЦГ и его влияния на параметры ЦГД участвовало 10 добровольцев. При проведении эксперимента не выявлено каких-либо осложнений. Субъективно все добровольцы отмечали появление бодрости после 1,5-часового сеанса КЦГ, сохраняющейся в течение 4-6 часов. При снижении ТКБП на 13,3% со стороны сердечно-сосудистой системы выявили достоверное снижение сердечного выброса на 22,1% без динамики АД и ЧСС.

В клиническом этапе исследования приняли участие 113 пациентов с инфарктом головного мозга, которым проводили лечение в ОРИТ ГБУ ДЗ г. Москвы ГKB им. В.В. Виноградова с 2015 по 2017 гг. Все пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от степени неврологического дефицита. В каждой группе была основная подгруппа пациентов, у которых наряду со стандартной терапией применяли КЦГ, и подгруппа сравнения без КЦГ. Основные и контрольные группы были сравнимы по возрасту, тяжести неврологического дефицита. Так, средний возраст пациентов в основных

группах составил: 1а – $64,00 \pm 9,54$ лет, 2а – $68,49 \pm 11,02$ лет. В контрольных: 1б – $65,11 \pm 9,92$ лет, 2б – $68,92 \pm 9,04$ лет. Исходный уровень неврологического дефицита по NIHSS в группах составил: 1а – $9,20 \pm 1,13$ баллов, 2а – $18,15 \pm 4,33$ баллов; 1б – $9,39 \pm 1,34$ баллов, 2б – $17,92 \pm 3,26$ баллов.

Длительность и кратность сеансов КЦГ подбирали индивидуально на основании анализа динамики клинического состояния каждого пациента. Так, при нарастании неврологического дефицита в ходе согревания принимали решение о продолжении сеанса КЦГ дополнительно еще на 24 часа. При признаках нарастания отека ГМ КЦГ продлевали дополнительно на 48 часов. В исследовании выявлена высокая распространенность скрытой церебральной гипертермии с ТКБП $>37,5^{\circ}\text{C}$, которая, как известно, увеличивает объем вторичных повреждений ГМ, ухудшает прогноз заболевания. Всем пациентам основных групп с общей или церебральной гипертермией КЦГ продлевали дополнительно на 48 часов, у пациентов основных групп проводили стандартную фармакотерапию. Оценку состояния больных осуществляли с использованием шкал FOUR и NIHSS. В основных группах в исследовательский протокол заносили исходные данные, показатели через 6 часов КЦГ, на 2-е, 3-и и 6-е сутки. У пациентов без КЦГ учитывали данные при поступлении на 2-е, 3-и и 6-е сутки. При поступлении всем пациентам проводили неинвазивную термометрию 18 областей головного мозга. У пациентов с КЦГ термометрию повторяли на момент окончания сеанса и через 2 часа после согревания. Всем пациентам с тяжестью неврологического дефицита по NIHSS13 и более баллов дополнительно ТКБП измеряли на 6-е сутках исследования. У всех пациентов при выписке определяли уровень неврологического дефицита по NIHSS, а на 90-й день от начала заболевания – степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина. У пациентов групп 2а и 2б проводили динамическое исследование показателей ЦГД, использовали непрямую калориметрию и исследование суточных потерь азота, анализ газового и электролитного состава, КОС артериальной и смешанной венозной крови.

При анализе полученных результатов выявлено, что КЦГ, начатое в первые сутки заболевания, снижает риск возникновения гипертермии к 6-м суткам, в том числе скрытой церебральной гипертермии. Зависимости между степенью температурной гетерогенности головного мозга и степенью неврологического дефицита не обнаружено.

Со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено выраженных нарушений. Несмотря на снижение СВ при проведении сеанса КЦГ, достоверной динамики АД и ЧСС не обнаружено. В связи с этим необходимости дополнительной коррекции гемодинамики у пациентов основных групп не было. У пациентов с исходно низкой ФВ не обнаружено данного эффекта, однако рекомендуется подобным больным КЦГ проводить под контролем ЦГД.

Непрямая калориметрия выявила снижение потребления кислорода у пациентов в течение сеанса КЦГ на 15-16%. При динамическом анализе газового состава крови обнаружено достоверное повышение rvO_2 с уменьшением артериовенозной разницы данного показателя, что указывает на снижение метаболических потребностей головного мозга и улучшение его перфузионно-метаболического баланса. Достоверной динамики в уровне лактата не наблюдали в процессе индукции КЦГ или при процедуре согревания.

КЦГ не вызывала нарушений КОС и ВЭБ, в связи с чем дополнительной коррекции стандартной инфузионной терапии не требовалось. Не было достоверных отличий в динамике уровня гликемии.

При проведении нутритивной поддержки требовалась снижение суточного калоража питания пациентам с КЦГ с целью избегания гипералиментации. Известно, что гипералиментация может приводить к повышению уровня гликемии, которая, в свою очередь, повышает объем вторичных повреждений ГМ при церебральных катастрофах. При проведении непрямой калориметрии, считающейся золотым стандартом для определения суточных энергопотребностей, выявлено снижение REE на 17-19%. Также выявлено снижение суточных потерь белков в течение сеанса КЦГ, причем уровень суточных по-

терь после КЦГ у пациентов основных групп в дальнейшем был ниже, чем у пациентов контрольных групп. Данный факт может иметь важное значение, так как свидетельствует о частичном купировании синдрома гиперкатаболизма – гиперметаболизма у пациентов в остром периоде инфаркта ГМ.

При анализе динамики неврологического дефицита выявлено достоверное улучшение у пациентов с КЦГ, в основном за счет повышения уровня сознания. КЦГ в комплексе со стандартной терапией обусловила снижение летальности у пациентов наиболее тяжелой группы на девяностый день заболевания на 28%, в то время как у пациентов с нарушениями менее 13 баллов по NIHSS разницы в данном показателе не найдено. Также отмечено снижение степени инвалидизации в отдаленном периоде заболевания на 0,5-0,8 баллов по шкале Рэнкина.

Выводы

- 1) Краниocereбральная гипотермия снижает риск развития центральной церебральной гипертермии на 20,5%. Уровень гетерогенности температур областей головного мозга не зависит от тяжести неврологического дефицита.
- 2) Краниocereбральная гипотермия снижает сердечный выброс у пациентов с ишемическим инсультом на 15-18%, не влияя на уровень АД или ЧСС. Краниocereбральная гипотермия уменьшает потребление кислорода на 14-17%, увеличивает парциальное давление O_2 в смешанной венозной крови на 9-10% с одновременным снижением артериовенозной разницы на 10-11%.
- 3) Краниocereбральная гипотермия не вызывает нарушений кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса.
- 4) Краниocereбральная гипотермия выраженно снижает энергопотребности организма на 17-19%.
- 5) Разработанный алгоритм применения краниocereбральной гипотермии в комплексе со стандартной терапией у пациентов с ишемическим инсультом в первые 24 часа от начала заболевания снижает неврологический дефицит на 4-5 балла по NIHSS у пациентов с легкой и средней тяжестью неврологического дефицита и на 5-6 баллов у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью, повышает уровень сознания пациентов на 1,5-2 балла по шкале FOUR. Краниocereбральная гипотермия снижает летальность на 90-й день от начала заболевания на 28% и степень инвалидизации на 0,65-1 балл по модифицированной шкале Рэнкина.
- 6) Требуется избирательный персонифицированный подход в выборе длительности и кратности сеансов охлаждения на основе данных клинической картины и термомониторинга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕТАЦИИ

1. Торосян Б.Д., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В. Терапевтическая краниocereбральная гипотермия в остром периоде ишемического инсульта./ SCIENCE4HEALTH 2016. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VII Международной научной конференции. Москва, РУДН, 12–15 апреля 2016 г. – Москва: РУДН, 2016./ Сборник тезисов/ С. 57. ISBN 978-5-209-07209-6
2. Торосян Б.Д., Чебоксаров Д.В., Покатилова Н.С., Комолов И.С./ Влияние краниocereбральной гипотермии на основной обмен и показатели центральной гемодинамики у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. / 18-я Всероссийская конференция «Жизнеобеспечение при критических состояниях» / Сборник тезисов. 1-2 декабря 2016 г., Москва. С. 79. ISBN 978-5-9905214-5-2
3. Akhmedov S., Moroz S., Torosyan B. The effect of hypothermia on basal metabolic rate and indicators of central hemodynamics in patients in the acute period of stroke. / SCIENCE4HEALTH 2017: Материалы VIII Международной научной конференции, 13–15 апреля 2017 – Москва: РУДН, 2017 / Сборник тезисов / С. 99. ISBN 978-5-209-08016-9
4. Бутров А.В., Шевелев О.А., Торосян Б.Д., Чебоксаров Д.В. Влияние краниocereбральной гипотермии на потребление кислорода, основной обмен и показатели центральной гемодинамики у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. / Вестник интенсивной терапии, 2017 г. Материалы XIV Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», 13 – 15 мая, 2017 г., Геленджик, Россия. С. 13 – 14. ISSN 1726-9806.
5. Торосян Б.Д., Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В., Покатилова Н.С. Влияние краниocereбральной гипотермии на потребление кислорода, основной обмен и показатели центральной гемодинамики у пациентов в остром периоде ишемического инсульта./ Медицинский алфавит

№17/2017 (314), том №2. Неотложная медицина С.29-32.ISSN: 2078-5631
eISSN: 2078-5631

6. Martynov A.V., Mahmutova G.R., Torosyan B.D., Smolyanina V.S. Changing the temperature of the brain with alcoholic delirium and withdrawal symptoms. / SCIENCE4HEALTH 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: Материалы IX Международной научной конференции. Москва, РУДН, 24–28 апреля 2018 г. – Москва: РУДН, 2018 / Сборник тезисов / С. 122. ISBN 978-5-209-080716-8

7. Торосян Б. Д., Бутров А. В., Шевелев О. А., Чебоксаров Д. В., Артюков О.П. Влияние краниocereбральной гипотермии на метаболизм у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Медицинский алфавит №9 / 2018 (346), том №1. Неотложная медицина. С. 41-43. ISSN: 2078-5631 eISSN: 2078-5631

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АК – артериальная кровь

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ВЭБ – водно-электролитный баланс

ВЧД – внутричерепное давление

ГМ – головной мозг

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИИ – ишемический инсульт

Кв – коэффициент вариации

КОС – кислотно-основное состояния

КТ – компьютерная томография

КЦГ – краниocereбральная гипотермия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТГ – общая терапевтическая гипотермия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

САД – среднее артериальное давление

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СВ – сердечный выброс

СВК – смешанная венозная кровь

СВЧ – сверхвысокие частоты

СД – сахарный диабет

СЛР – сердечно-легочная реанимация

Та – аксиллярная температура

ТАП – тканевой активатор плазминогена

ТГ – терапевтическая гипотермия

ТКБП – температура коры больших полушарий
Т_н – температура назофарингеальная
Т_т – тимпаническая температура
Т_ш – температура шлема
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ – фракция выброса
ЦГД – центральная гемодинамика
ЦПД – церебральное перфузионное давление
ЧД – частота дыхания
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШКГ – шкалыкомы Глазго
REE – реальные энергозатраты
FOUR – Full Outline of Un Responsiveness
HSP – белки теплового шока
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale
RQ – респираторный коэффициент
раО₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
рвО₂ – парциальное давление кислорода в венозной крови
Т – температура
VO₂ – потребление кислорода

Список использованной литературы:

1. Абудеев С.А., Попугаев К.А., Кругляков Н.М., Белоусова К.А., Терехов Д.А., Леушин К.Ю., Аронов М.С., Карпова О.В., Зеленков А.В., Киселев К.В., Федин А.Б., Забелин М.В., Самойлов А.С. Влияние гипотермии на напряжение кислорода в паренхиме головного мозга при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии//Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61. № 2. С. 155-158.
2. Бакаева А.К., Калиева А.С. Управляемая гипотермия у новорожденных// Наука, новые технологии и инновации. 2016. № 6. С. 27-29.
3. Бутров А.В., Шевелев О.А., Петрова М.В., Кондратьев А.Н., Чебоксаров Д.В., Шестов А.В., Каленова И.Е., Шаринова И.А.«АТГ-01 (аппарат терапевтической гипотермии-01)» у больных в критических состояниях: учебное пособие. 2014. – 15с.
4. Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В., Каленова И.Е., Шаринова И.А. Методические рекомендации по применению аппаратной терапевтической гипотермии у больных в раннем периоде острого ишемического инсульта//Москва, 2013.
5. Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В. Церебральная гипертермия у больных ишемическим инсультом//Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60. № 4S. С. 19-20.
6. Верещагин Н.В. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ// Верещагин Н.В. [и др.]; под общ. ред. Верещагин Н. В.-2010 –16 с.
7. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы//Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 9. С. 9-16.

8. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает?// Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1 (11). С. 49-54.
9. Каленова И.Е., Шаринова И.А., Шевелев О.А., Бутров А.В. Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 41-45.
10. Конов А.В., Шевелёв О.А., Смоленский А.В., Беличенко О.И., Тарасов А.В., Хусяйнов З.М., Гарамян А.И. Использование локальной терапевтической краниocereбральной гипотермии для профилактики осложнений легкой черепно-мозговой травмы в спорте//Терапевт. 2015. № 11-12. С. 21-27.
11. Лесников Д.В., Радужкевич В.Л. Краниocereбральная гипотермия в комплексе интенсивной терапии металкольных психозов//Прикладные информационные аспекты медицины. 2014. Т. 17. № 1. С. 111-114.
12. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия В.А. Неговский//Москва.: «Медгиз». – 1960. – С. 302.
13. Петренкова Н.С., Сергеева В.А., Пахомов Д.А. Гемодинамические паттерны у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией при проведении терапевтической гипотермии// Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 2. С. 72-77.
14. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб./Росстат. - Р76 М. 2010; с. 277-286.
15. Суряхин В.С., Тюрин И.Н., Евдокимов Е.А., Саликов А.В., Проценко Д.Н., Смирнов Е.М. Гипотермия и термостабилизация как компоненты интенсивной терапии//Медицинский алфавит. 2016. Т. 3. № 20 (283). С. 37-43.
16. Усенко Л.В., Царев А.В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии//Общая реаниматология. 2009. Т. V. № 1. С. 21-23.
17. Хрупа Д.А. Оценка результатов эффективности применения краниocereбральной гипотермии в составе комплексного лечения у пациентов с

тяжелой черепно-мозговой травмой//Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 12. С. 52-54.

18. Царев А.В. Состояние гемодинамики при проведении терапевтической гипотермии в комплексе интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы//Вестник проблем биологии и медицины. 2018. Т. 1. № 1 (142). С. 213-217.
19. Чебоксаров Д.В., Бутров А.В., Шевелев О.А., Амчеславский В.Г., Пулина Н.Н., Бунтина М.А., Соколов И.М. Диагностические возможности неинвазивного термомониторинга головного мозга//Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60. № 1. С. 66-69.
20. Шевелёв О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шарина И.А. Терапевтическая гипотермия – метод нейротекции при ишемическом инсульте//РМЖ. 2012. Т. 20. № 18. С. 893-895.
21. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Мильто А.С., Шувакина Н.А. Контроль церебральной гипертермии при ишемическом инсульте//Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2015. № 11-12. С. 55-63.
22. Akaji K., Suga S., Fujino T., Mayanagi K., Inamasu J., Horiguchi T., Sato S., Kawase T. (2003). Effect of intra-ischemic hypothermia on the expression of c-Fos and c-Jun, and DNA binding activity of AP-1 after focal cerebral ischemia in rat brain//Brain Res.975, 149–157.
23. Anei R., Sakai H., Iihara K., Nagata I. Effectiveness of brain hypothermia treatment in patients with severe subarachnoid hemorrhage: comparisons at a single facility//Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 2010;50(10):879-83.
24. Aoki M., Nomura F., Stromski M.E., Tsuji MK, Fackler JC, Hickey PR, Holtzman DH, Jonas RA. Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest //Ann. Thorac. Surg., 1993. Vol. 55 (5). P. 1093-1103.
25. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., Heyland D.K, IchaiC, Marik P.E, Martindale R.G, McClave S.A, Preiser J.C, Reignier J., Rice T.W., Vandenberghe G., van Zanten A.R.H., Weijs P.J.M. The intensive care medicine re-

- search agenda in nutrition and metabolism // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43 (9). P. 1239-1256. Review.
26. Azzimondi G., Bassein L., Nonino F., Fiorani L., Vignatelli L., Re G., D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study//Stroke, 1995 Nov;26(11):2040-3.
 27. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury//Crit Care Med. 2009 Jul;37(7 Suppl):S250-7.
 28. Bergman R., Braber A., Adriaanse M.A., van Vugt R., Tjan D.H., van Zanten A.R. Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest//Eur J. Anaesthesiol, 2010 Apr;27(4):383-7.
 29. Bergman R., Tjan D.H., Adriaanse M.W., van Vugt R., van Zanten A.R. Unexpected fatal neurological deterioration after successful cardio-pulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia//Resuscitation, 2008 Jan;76(1):142-5
 30. Bergman R., van Zanten A.R. et al. Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest//Eur. J. Anaesthesiol, 2010 Apr;27(4):383-7
 31. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Viddetta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy//J. Neurotrauma. 2007;24 Suppl. 1:S14-20.
 32. Bricolo A., Ore G.D., Da Pian R., Faccioli F. Local cooling in spinal cord injury//Surg. Neurol. 1976 Aug;6(2):101-6.
 33. Broderick J., Connolly S., Feldmann E., Hanley D., Kase C., Krieger D., Mayberg M., Morgenstern L., Ogilvy C.S., Vespa P., Zuccarello M; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Ameri-

- can Heart Association/American Stroke Association High Blood Pressure Research Council. Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group//Circulation. 2007 Oct 16;116(16):e391-413.
34. Broessner G., Beer R., Lackner P., Helbok R., Fischer M., Pfausler B., Rhorer J., Küppers-Tiedt L., Schneider D., Schmutzhard E. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with cerebrovascular disease//Stroke, 2009 Dec;40(12):e657-65.
 35. Castillo J., Davalos A., Marrugat J., Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke//Stroke 1998; 29:2455–60.
 36. Cappuccino A., Bisson L. J., Carpenter B., Marzo J., Dietrich W. D. III, Cappuccino H. The use of systemic hypothermia for the treatment of an acute cervical spinal cord injury in a professional football player//Spine (Phila Pa 1976). 2010 Jan 15;35(2):E57-62
 37. Castren M., Nordberg P., Svensson L., Taccone F., Vincent J. L., Desruelles D., Eichwede F., Mols P., Schwab T., Vergnion M., Storm C., Pesenti A., Pachl J., Guérisse F., Elste T., Roessler M., Fritz H., Durnez P., Busch H. J., Inderbitzen B., Barbut D. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness)//Circulation, 2010 Aug 17;122(7):729-36.
 38. Ceulemans A.G., Zgavc T., Kooijman R., Hachimi-Idrissi S., Sarre S., Michotte Y. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia//J. Neuroinflammation. 2010; 7: 74.
 39. Chen J., Ji X., Ding Y., Luo Y., Cheng H., Ling F. A novel approach to reduce hemorrhagic transformation after interventional management of acute stroke: catheter-based selective hypothermia//Med. Hypotheses, 2009 Jan;72(1):62-3.
 40. Clifton G. L., Valadka A., Zygun D., Coffey C. S., Drever, P., Fourwinds S., Janis L. S., Wilde E., Taylor P., and Harshman K. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury

Study: Hypothermia II): a randomised trial//Lancet Neurol.,2011 Feb;10(2):131-9.

41. Crompton E.M., Lubomirova I., Cotlarciuc I., Han T.S., Sharma S.D., Sharma P. Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients//Crit Care Med., 2017 Apr;45(4):575-583.
42. Dietrich D.W., Levi A.D, Wang M., Green B. Hypothermic treatment for acute spinal cord injury//Neurotherapeutics,2011 Apr;8(2):229-39.
43. 120 Dietrich D. W. Therapeutic hypothermia for spinal cord injury//Crit. Care Med., 2009 Suppl. (3):S238242
44. Dietrich W.D. Morphological manifestations of reperfusion injury in brain/W.D. Dietrich//Annals of the New York Academy of Science.-1994.-Vol.723.-P.15-24
45. Diringer M.N., Reaven N.L., Funk S.E., Uman G.C. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients//Crit Care Med.,2004 Jul;32(7):1489-95.
46. Drury P., Levi C., McInnes E., Hardy J., Ward J., Grimshaw J.M., D' Este C., Dale S., McElduff P., Cheung N.W., Quinn C., Griffiths R., Evans M., Cadilhac D., Middleton S. Management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following hospital admission for acute stroke in New South Wales, Australia//Int. J. Stroke, 2014 Jan;9(1):23-31.
47. Faridar A., Bershad E.M., Emiru T., Iaizzo P.A., Suarez J.I., Divani A.A. Therapeutic hypothermia in stroke and traumatic brain injury//Front. Neurol., 27 Dec 27;2:80
48. Fredricks T.R., Gibson C. Oms, Essien F. Oms, Benseler J.S. Therapeutic Hypothermia to Treat a Newborn With Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy//J. Am. Osteopath. Assoc., 2017 Jun 1;117(6):393-398
49. Gasser S., Khan N., Yonekawa Y., Imhof H.G., Keller E. Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications//J. Neurosurg Anesthesiol. 2003 Jul;15(3):240-8.

50. Georgiadis D., Schwarz S., Kollmar R., Schwab S. Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach//Stroke, 2009 May;40(5):1907-9.
51. Geurts M., Petersson J., Brizzi M., Olsson-Hau S., Luijckx G.J., Algra A., Dippel D.W., Kappelle L.J., van der Worp H.B. COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): A Multicenter, Open, Randomized, Phase II, Clinical Trial//Stroke, 2017 Jan;48(1):219-221.
52. Ginsberg M.D., Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern//Stroke, 1998 Feb;29(2):529-34.
53. Giraud R., Siegenthaler N., Bendjelid K. Cardiac index during therapeutic hypothermia: which target value is optimal?//Crit Care. 2013 Mar 19;17(2):214.
54. Guluma K.Z., Hemmen T.M., Olsen S.E., Rapp K.S., Lyden P.D. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology//Acad. Emerg. Med., 2006 Aug;13(8):820-827.
55. Guluma K.Z., Oh H., Yu S.W., Meyer B.C., Rapp K., Lyden P.D. Effect of endovascular hypothermia on acute ischemic edema: morphometric analysis of the ICTuS trial//Neurocrit. Care, 2008;8(1):42-7.
56. Hachimi-Idrissi S., Corne L., Ebinger G., Michotte Y., Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study//Resuscitation, 2001 Dec;51(3):275-81.
57. Hackenhaar F.S., Medeiros T.M., Heemann F.M., Behling C.S., Putti J.S., Mahl C.D., Verona C., da Silva A.C.A., Guerra M.C., Gonçalves C.A.S., Oliveira V.M., Riveiro D.F.M., Vieira S.R.R., Benfato M.S. Therapeutic Hypothermia Reduces Oxidative Damage and Alters Antioxidant Defenses after Cardiac Arrest//Oxid Med Cell Longev, 2017;2017:8704352.
58. Hansebout R.R., Kuchner E.F. Effects of local hypothermia and of steroids upon recovery from experimental spinal cord compression injury//Surg. Neurol., 1975 Dec;4(6):531-6

59. Harms H., Prass K., Meisel C., Klehmet J., Rogge W., Drenckhahn C., Göhler J., Bereswill S., Göbel U., Wernecke K. D., Wolf T., Arnold G., Halle E., Volk H. D., Dirnagl U., Meisel A. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial//PLoS One, 2008. Vol. 3 (5). P. e2158.
60. Hashimoto T., Yonetani M., Nakamura H. Selective brain hypothermia protects against hypoxic-ischemic injury in newborn rats by reducing hydroxyl radical production//Kobe J. Med. Sci.,2003;49(3-4):83-91.
61. Hemmen T.M., Lyden P.D. Induced hypothermia for acute stroke//Stroke, 2007 Feb;38(2 Suppl):794-9.
62. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., Wijman C.A., Rapp K.S., Grotta J.C., Lyden P.D.; ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results//Stroke, 2010 Oct;41(10):2265-70.
63. Hua C., Ju W., Jin H., SunX., Zhao G., Molecular chaperones and hypoxic-ischemic encephalopathy//Neural Regen Res,2017 Jan; 12(1): 153–160.
64. Huet O., Kinirons B., Dupic L., Lajeunie E., Mazoit J.X., Benhamou D., Vicaud E., Duranteau J. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats//Acta Anaesthesiol. Scand., 2007; 51: 1211-6.
65. Inaji M., Tomita H., Tone O., Tamaki M., Suzuki R., Ohno K. Chronological changes of perihematoma edema of human intracerebral hematoma//Acta Neurochirurgica Supplement,2003;86:445-8.
66. Kallmünzer B., Krause C., Pauli E., Beck A., Breuer L., Köhrmann M., Kollmar R. Standardized antipyretic treatment in stroke: a pilot study//Cerebrovasc. Dis.,2011. Vol. 31 (4). P. 382-389.
67. Kammersgaard L., Rasmussen B., Jorgensen H., Reith J., Weber U., Olsen, T. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: a case-control study: the Copenhagen Stroke Study//Stroke, 2000 Sep;31(9):2251-6.

68. Karaszewski B., Wardlaw J.M., Marshall I., Cvorovic V., Wartolowska K., Haga K., Armitage P.A., Bastin M.E., Dennis M.S. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke//*Brain*, 2009 Apr;132(Pt 4):955-64.
69. Kawamura S., Suzuki A., Hadeishi H., Yasui N., Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage//*Acta Neurochir.*, 2000;142(10):1117-21; discussion 1121-2.
70. Kawanishi M., Kawai N., Nakamura T., Luo C., Tamiya T., Nagao S. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats//*J. Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2008 Jul-Aug;17(4):187-95.
71. Keller E., Imhof H. G., Gasser S., Terzic A., and Yonekawa Y. Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia//*Intensive Care Med.*, 2003. Jun;29(6):939-943.
72. Keller E., Mudra R., Gugl C., Seule M., Mink S., Frohlich J. (2009). Theoretical evaluations of therapeutic systemic and local cerebral hypothermia//*J. Neurosci. Methods*, 2009 Apr. 15;178(2):345-9.
73. Kelly D.L.Jr., Lassiter K.R., Calogero J.A., Alexander E.Jr. Effects of local hypothermia and tissue oxygenation studies in experimental paraplegia//*J. Neurosurg.*, 1970 Nov;33(5):554-63.
74. Koenraad G. Monsieurs J.P. Nolan L.L. Bossaert R.G., Maconochie I.K., Nikolaou N.I., Perkins G.D., Soar J., Truhlar A., Wyllie J., Zideman D.A. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary//*Resuscitation*, October 2015
75. Kollmar R., Juettler E., Huttner H.B., Doerfler A., Staykov D., Kallmuenzer B., Schmutzhard E., Schwab S., Broessner G.; CINCH investigators. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial//*International Journal of Stroke*, 2012 Feb;7(2):168-72.

76. Kollmar R., Schellinger P.D., Steigleder T., Kohrmann M., Schwab S. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke: a pilot study//Stroke, 2009 May;40(5):1907-9.43
77. Kollmar R., Staykov D., Doerfler A., Schellinger P. D., Schwab S., Bardutzky Jr. Hypothermia Reduces Perihemorrhagic Edema After Intracerebral Hemorrhage//Stroke,2010 Aug;41(8):1684-9.
78. Konstas A.A., Neimark M.A., Laine A.F., Pile-Spellman J. A theoretical model of selective cooling using intracarotid cold saline infusion in the human brain//J. Appl. Physiol.,2007. Apr;102(4):1329-1340.
79. Kuchner E.F., Hansebout R.R. Combined steroid and hypothermia treatment of experimental spinal cord injury. Surg. Neurol. 1976 Dec;6(6):371-6.
80. Lazzaro M. A., and Prabhakaran S. Induced hypothermia in acute ischemic stroke//Expert Opin. Investig. Drugs,2008 Aug;17(8):1161-1174.
81. Lee J.E., Yoon Y.J., Moseley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke//J. Neurosurg., 2005; 103: 289-97.
82. Lees J.S, Mishra N.K, Saini M., Lyden P.D, Shuaib A. Low body temperature does not compromise the treatment effect of alteplase//Stroke, 2011 Sep;42(9):2618-21.
83. Leslie K., Bjorksten A.R., Ugoni A., Mitchell P. Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy//Anesth Analg., 2002 May;94(5):1298-303.
84. Levi A. D., Casella G., Green B. A., Dietrich W.D., Vanni S., Jagid J., Wang M.Y. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury//Neurosurgery, 2010 Apr;66(4):670-7.
85. Levi A.D., Green B.A, Wang M.Y., Dietrich W.D, Brindle T., Vanni S., Casella G., Elhammady G, Jagid J. Clinical Application of Modest Hypothermia after Spinal Cord Injury//J. Neurotrauma, 2009 Mar;26(3):407-15.

86. Liebertau M., Burggraf D., Martens H.K., Pichler M., Hamann G.F. Delayed moderate hypothermia reduces calpain activity and breakdown of its substrate in experimental focal cerebral ischemia in rats//*Neurosci, Lett.* 2004; 357: 17-20.
87. Li J., Li C., Yuan W., Wu J., Li J., Li Z., Zhao Y. Mild hypothermia alleviates brain oedema and blood-brain barrier disruption by attenuating tight junction and adherens junction breakdown in a swine model of cardiopulmonary resuscitation//*PLoS One.* 2017 Mar 29;12(3):e0174596.
88. Liu T., Zhao D.X., Cui H., Chen L., Bao Y.H., Wang Y., Jiang J.Y. Therapeutic hypothermia attenuates tissue damage and cytokine expression after traumatic brain injury by inhibiting necroptosis in the rat//*Sci Rep.* 2016 Apr 15;6:24547.
89. Lorch S.A., Millman A.M., Zhang X., Even-Shoshan O., Silber J.H. Impact of Admission-Day Crowding on the Length of Stay of Pediatric Hospitalizations//*Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e844-9.
90. MacLellan C. L., Davies L. M., Fingas M. S., Colbourne F. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats//*Stroke;* 2006 May;37(5):1266-70.
91. Macleod M.R., Petersson J., Norrving B. et al. Hypothermia for stroke: call to action 2010//*International Journal of Stroke,* 2010 N.5.P.489–492
92. Martinello K., Hart A.R., Yap S., Mitra S., Robertson N.J. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update//*Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.,* 2017 Jul;102(4):F346-F358.
93. Masaoka H. Cerebral blood flow and metabolism during mild hypothermia in patients with severe traumatic brain injury//*J. Med. Dent. Sci.,* 2010;57: 133 – 8
94. Mayer S.A., Kowalski R.G., Presciutti M., Ostapkovich N.D., McGann E., Fitzsimmons B. F., Yavagal D. R., Du Y. E., Naidech A. M., Janjua N. A., Claassen J., Kreiter K. T., Parra A., and Commichau C. (2004). Clinical trial

of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients//*Crit. Care Med.*, 32, 2508–2515.

95. Moler F.W., Silverstein F.S., Holubkov R., Slomine B.S., Christensen J.R., Nadkarni V.M., Meert K.L., Browning B., Pemberton V.L., Page K., Gildea M.R., Scholefield B.R., Shankaran S., Hutchison J.S., Berger J.T., Ofori-Amanfo G., Newth C.J., Topjian A., Bennett K.S., Koch J.D., Pham N., Chanani N.K., Pineda J.A., Harrison R., Dalton H.J., Alten J., Schleien C.L., Goodman D.M., Zimmerman J.J., Bhalala U.S., Schwarz A.J., Porter M.B., Shah S., Fink E.L., McQuillen P., Wu T., Skellett S., Thomas N.J., Nowak J.E., Baines P.B., Pappachan J., Mathur M., Lloyd E., van der Jagt E.W., Dobyys E.L., Meyer M.T., Sanders R.C. Jr, Clark A.E., Dean J.M., THAPCA Trial Investigators. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children//*N. Engl. J. Med.*, 2017 Jan 26;376(4):318-329
96. Motamedi G.K., Gonzalez-Sulser A., Dzakpasu R., Vicini S. Cellular mechanisms of desynchronizing effects of hypothermia in an in vitro epilepsy model//*Neurotherapeutics*, 2012 Jan;9(1):199-209.
97. Naess H., Idicula T., Lagallo N., Brogger J., Waje-andreassen U., Thomassen L. Inverse relationship of baseline body temperature and outcome between ischemic stroke patients treated and not treated with thrombolysis: the Bergen stroke study//*Acta Neurol. Scand.*, 2010 Dec;122(6):414-7.
98. Nagel S., Su Y., Horstmann S., Heiland S., Gardner H., Koziol J., Martinez-Torres F.J., Wagner S. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat: effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase//*Brain Res.*, 2008; 1188: 198-206.
99. Nichol A., Gantner D., Presneill J., Murray L., Trapani T., Bernard S., Cameron P., Capellier G., Forbes A., McArthur C., Newby L., Rashford S., Rosenfeld J.V., Smith T., Stephenson M., Varma D., Walker T., Webb S., Cooper D.J. Protocol for a multicentre randomised controlled trial of early and sustained prophylactic hypothermia in the management of traumatic brain injury//*Crit. Care Resusc.* 2015 Jun;17(2):92-100.

100. Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., Biarent D., Bossaert L.L., Deakin C., Koster R.W., Wyllie J., Böttiger B. ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary//Resuscitation 81 (2010) 1219-1276.
101. Nosaka N., Okada A., Tsukahara H. Effects of Therapeutic Hypothermia for Neuroprotection from the Viewpoint of Redox Regulation//Acta. Med. Okayama., 2017 Feb;71(1):1-9.
102. Ntaios G., Dziedzic T., Michel P., Papavasileiou V., Petersson J., Staykov D., Thomas B., Steiner T. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke//Int. J. Stroke, 2015 Aug;10(6):941-9.
103. Oksanen T., Skrifvars M.B., Varpula T., Kuitunen A., Pettilä V., Nurmi J., Castrén M. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation//Intensive Care Med., 2007 3(12):2093-100
104. Oliveira-filho J., Ezzeddine M.A., Segal A.Z. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome//Neurology, 2001 May 22;56(10):1299-304.
105. Pastukhov A., Krisanova N., Maksymenko V., Borisova T. Personalized approach in brain protection by hypothermia: individual changes in non-pathological and ischemia-related glutamate transport in brain nerve terminals//EPMA J., 2016 Dec 15;7:26.
106. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia//Crit. Care Med., 2009. Vol. 37 (7 Suppl). P. S186-S202.
107. Polderman K.H., Rijnsburger E.R., Peerdeman S. M., Girbes A.R.J. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid//Crit. Care Med., 2005 Dec;33(12):2744-2751.

108. Prasad K., Krishnan P.R. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis//Acta Neurol. Scand., 2010 Dec;122(6):404-8.
109. Puccio A.M., Fischer M.R., Jankowitz B.T., Yonas H., Darby J.M., Okonkwo D.O. Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury//Neurocrit. Care, 2009;11(1):82-87.47
110. Qiu W., Shen H., Zhang Y., Wang W., Liu W., Jiang Q., Luo M., Manou M. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury//J. Clin. Neurosci.,2006. Vol. 13 (10). P. 995-1000.
111. Rossi S., Zanier E.R., Mauril., Columbo A., Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage//J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Oct;71(4):448-54.
112. Saver J.L. Time is brain-quantified//Stroke, 2006; 37(1): 263–6.
113. Scaravelli V., Tincher G., Citerio G., Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus. Fever Management in SAH//Neurocrit Care. 2011 Sep;15(2):287-94.
114. Schwab S., Georgiadis D., Berrouschot J., Schellinger P.D., Graffagnino C., and Mayer S.A. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction//Stroke,2001. Vol. 32 (9). P. 2033-2035.
115. Seo J.W., Kim J.H., Kim J.H., Seo M., Han H.S., Park J., Suk K. Time-dependent effects of hypothermia on microglial activation and migration// J. Neuroinflammation, 2012; 9: 164.
116. Seule M.A., Muroi C., Mink S., Yonekawa Y., Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm//Neurosurgery,2009 Jan;64(1):86-92; discussion 92-3.
117. Shoji Y., Hiroyuki Y. Targeted temperature management in traumatic brain injury//J. Intensive Care, 2016; 4: 28.

118. Simon D.J., Weimer R.M., McLaughlin T., Kallop D., Stanger K., Yang J., O'Leary D.D.M., Hannoush R.N., Tessier-Lavigne M.A. Caspase Cascade Regulating Developmental Axon Degeneration//Journal of Neuroscience, 2012 Dec 5;32(49):17540-17553.
119. Simosa H. F., Petersen D. J., Agarwal S. K., Burke P. A., Hirsch E. F. Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury//Am. Surg., 2007. Vol. 73 (5). P. 461-464.
120. Sydenham E., Roberts I., Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury//Cochrane Database Syst. Rev. 2017 Sep 21;9:CD001048.
121. Tang M., Zhao X.G., He Y., Gu J.Y., Mei J. Aggressive re-warming at 38.5 °C following deep hypothermia at 21 °C increases neutrophil membrane bound elastase activity and pro-inflammatory factor release//Springer plus, 2016 Apr 21;5:495.
122. Tortorici M.A, Kochanek P.M., Poloyac S.M. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system//Crit. Care Med., 2007 Sep;35(9):2196-204.
123. Tsuda K., Mukai T., Iwata S., Shibasaki J., Tokuhisa T., Ioroi T., Sano H., Yutaka N., Takahashi A., Takeuchi A., Takenouchi T., Araki Y., Sobajima H., Tamura M., Hosono S., Nabetani M., Iwata O. Baby Cooling Registry of Japan Collaboration Team. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan//Sci. Rep. 2017 Jan 4;7:39508
124. Van der Worp H.B., Macleod M.R., Kollmar R. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials//J. Cereb. Blood Flow Metab.,2010 Jun;30(6):1079-1093.
125. Van der Worp H.B., Sena E.S., Donnan G.A., Howells D.W., Macleod M.R. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis//Brain,2007 Dec;130(Pt 12):3063-74.

126. Varon J., Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future// Chest., 2008. Vol. 133 (5). P. 1267-1274.
127. Venkatasubramanian C., Mlynash M., Finley-Caulfield A., Eyngorn I., Kalimuthu R., Snider R. W., Wijman C.A. Natural History of Perihematomal Edema After Intracerebral Hemorrhage Measured by Serial Magnetic Resonance Imaging//Stroke,2011 Jan;42(1):73-80.
128. Wang H., Olivero W., Lanzino G., Elkins W., Rose J., Honings D., Rodder M., Burnham J., Wang D. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet//J. Neurosurg., 2004 Feb;100(2):272-7.
129. Wartenberg K.E., Schmidt J.M, Claassen J., Temes R.E., Frontera J.A., Ostapkovich N., Parra A., Connolly E.S., Mayer S.A. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage//Crit. Care Med.,2006 Mar;34(3):617-23; quiz 624.
130. Winkel P., Bath P.M., Gluud C., Lindschou J., van der Worp H.B., Macleod M.R, Szabo I., Durand-Zaleski I., Schwab S.; EuroHYP-1 trial investigators. Statistical analysis plan for the EuroHYP-1 trial: European multicentre, randomised, phase III clinical trial of the therapeutic hypothermia plus best medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischaemic stroke//Trials, 2017 Nov 29;18(1):573.
131. Wu T.C., Grotta J.C. Hypothermia for acute ischaemic stroke//Lancet Neurol., 2013; 12: 275-84.
132. Yenari M.A, Palmer J.T, Bracci P.M, Steinberg G.K. Thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) is temperature dependent//Thromb Res., 1995 Mar 1;77(5):475-81.
133. Zazulia A.R., Diringer M.N., Derdeyn C.P., Powers W.J. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage//Stroke; 1999 Jun;30(6):1167-73.
134. Zweifler R.M., Voorhees M.E., Mahmood M.A., Alday D.D. Induction and maintenance of mild hypothermia by surface cooling in non-intubated subjects//J. Stroke Cerebrovasc., Dis. 2003. Vol. 12 (5). P. 237-243.

135. Zhang H., Ren C., Gao X., Takahashi T., Sapolsky R.M., Steinberg G.K., Zhao H. Hypothermia blocks [beta]-catenin degradation after focal ischemia in rats//Brain Res.,2008 Mar 10;1198:182-7.