

Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания

М. В. Петрова^{1,2*}, О. А. Шевелев^{1,2*}, М. Ю. Юрьев¹,
М. А. Жданова¹, И. З. Костенкова¹, М. М. Канарский¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Для цитирования: М. В. Петрова, О. А. Шевелев, М. Ю. Юрьев, М. А. Жданова, И. З. Костенкова, М. М. Канарский. Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 45–52. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-45-52> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценить перспективы клинического применения селективной гипотермии коры больших полушарий головного мозга (СГКМ) у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС).

Материал и методы. В пилотное открытое когортное исследование включили 111 пациентов с ХНС через 30 и более дней после церебральных катастроф (ишемический и геморрагических инсульты, травмы головного мозга). Критерии исключения: аноксические повреждения головного мозга (последствия длительной асистолии, асфиксии), активный септический процесс, нарушения сердечного ритма, исходная гипотермия (ниже 35,5°C). Основную группу составили 60 пациентов: в вегетативном состоянии (ВС), $n=39$ и в состоянии минимального сознания (СМС), $n=21$. Группу сравнения — 51 пациент: в ВС, $n=32$ и в СМС, $n=19$. Пациентам основной группы выполнили 10 сеансов СГКМ длительностью 120 минут в период 14-и дней наблюдения. В обеих группах пациентам проводили стандартную медикаментозную нейротропную терапию и реабилитационные мероприятия. Пациентам группы сравнения СГКМ не проводили. Для индукции СГКМ охлаждали всю поверхность краниоцеребральной области головы с помощью шлемов-криоаппликаторов при температуре внутренней поверхности шлемов 3–7°C. Контролировали температуру лобных отделов коры мозга при помощи неинвазивной СВЧ-радиотермометрии, регистрировали аксиальную температуру. Уровень сознания оценивали по шкале восстановления после комы «Coma Recovery Scale-Revised» (CRS-R, 2004 г.).

Результаты. Применение СГКМ позволило снизить температуру лобных отделов коры мозга на 2,4–3,1°C без изменений аксиальной температуры. У пациентов основной группы выявили статистически значимый рост всех исследованных функций (слуховой, зрительной, двигательной, речевой, коммуникативной, бодрствования). Суммарный показатель вырос от 6,9±0,6 до 12,1±0,9 баллов ($p<0,001$). У пациентов в ВС — от 4,5±0,3 до 8,7±0,9 баллов ($p<0,001$), у пациентов в СМС — от 11,3±1,0 до 18,2±0,7 баллов ($p<0,001$). В группе сравнения суммарный показатель вырос от 6,1±0,5 до 8,1±0,5 ($p<0,05$). У пациентов в ВС суммарные данные возросли от 4,3±0,4 до 6,8±0,5 баллов ($p<0,001$), причем наиболее значимо нарастали слуховая и зрительная функции ($p<0,001$). У пациентов группы сравнения в СМС возросла речевая функция ($p<0,05$), а суммарные показатели повысились незначительно от 9,1±0,6 до 10,1±0,9 баллов ($p>0,1$). Лучшие результаты (CRS-R>16 баллов) получили у пациентов основной группы: в ВС — у 6-и пациентов (15,4%) и СМС — у 8-и (38,1%). В группе сравнения у пациентов в ВС лучшие результаты по CRS-R не превышали 10 баллов, а у 4-х пациентов в СМС (21%) на 14-ый день был достигнут уровень 12–16 баллов. При наблюдении в течение 30 дней после курса СГКМ летальность пациентов основной группы составила 6 пациентов (10%), в группе сравнения — 11 пациентов (21,6%).

Заключение. Применение курсов СГКМ у пациентов с ХНС в составе комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий целесообразно. Высказали предположение, что селективное понижение температуры коры больших полушарий улучшает процессы нейрогенеза, нейрогенерации и нейропластичности.

Ключевые слова: гипотермия; кора больших полушарий; хронические нарушения сознания; нейрорепротекция; стресс-белки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Марина Владимировна Петрова
E-mail: mpetrova@fnkcr.ru
Олег Алексеевич Шевелев
E-mail: shevelev_o@mail.ru

Correspondence to:

Marina V. Petrova
E-mail: mpetrova@fnkcr.ru
Oleg A. Shevelev
E-mail: shevelev_o@mail.ru

Selective Brain Hypothermia in the Comprehensive Rehabilitation of Patients with Chronic Consciousness Disorders

Marina V. Petrova^{1,2*}, Oleg A. Shevelev^{1,2*}, Mikhail Yu. Yuriev¹,
Maria A. Zhdanova¹, Inna Z. Kostenkova¹, Mikhail M. Kanarskii¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
777 Lytkino village 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia

Summary

Aim: to evaluate clinical effectiveness of selective hypothermia of cerebral cortex for the recovery of awareness in patients with chronic disorders of consciousness (CDC).

Material and methods. 111 patients with CDC 30 and more days after a cerebral event (ischemic or hemorrhagic stroke, brain injury) were included in the study. Exclusion criteria were anoxic brain injury (sequelae of a prolonged asystole or asphyxia), active sepsis, arrhythmia, baseline hypothermia (body temperature lower than 35.5°C). Experimental group included 60 patients, of them 39 patients were in a vegetative state (VS), 21 patients exhibited patterns of minimally conscious state (MCS). Control group included 51 patients, of them 32 patients were in VS and 19 patients were in MCS. Patients in the experimental group received 10 sessions (120 minutes each) of selective brain hypothermia (SBH) during the 14-days follow-up period. Patients of both groups received standard identical neurological treatment and rehabilitation procedures. Patients in the control group did not undergo brain hypothermia. The induction of SBH involved cooling of the whole surface of the craniocerebral area of scalp using special helmets. The temperature of the internal surface of the helmet was 3–7°C. Temperature of the frontal lobes of the cortex was monitored with non-invasive microwave radiothermometry, axillary temperature was also registered. The level of consciousness was evaluated using «Coma Recovery Scale-Revised» (CRS-R) scale.

Results. 120-minutes long SBH session reduced the temperature of the frontal lobes of the cerebral cortex by 2.4–3.1°C with no impact on the axillary temperature. Evaluation using CRS-R revealed improvement in all studied functions (auditory, visual, motor, oromotor, communication, arousal) in patients in the experimental group after 10 SBH sessions. Level of consciousness in patients from the experimental group in VS increased from 4.5±0.33 to 8.7±0.91 points ($P<0.001$), for patients in MCS from 11.3±1.0 to 18.2±0.70 ($P<0.001$) points. In the control group, scores of patients in VS rose from 4.3±0.37 to 6.8±0.49 ($P<0.001$) points with the most significant changes in auditory and visual functions ($P<0.001$). In the control group of patients in MCS the oromotor function improved ($P<0.05$), overall CRS-R scores changed insignificantly from 9.1±0.57 to 10.1±0.86 ($P<0.1$). The best outcome (CRS-R>19 points) was seen in patients from the experimental group [6 in VS (15.4%) and 8 in MCS (31.8%)]. In the control group, the best results did not exceed 10 points for the patients in VS, while 4 patients in MCS (21%) reached 12–16 scores. During 30-day follow-up period of hospitalization after the SBH sessions mortality rate was 10% (6 patients) in the experimental group and 21.6% (11 patients) in the control group.

Conclusion. Patients with CDC could benefit from serial SBH sessions performed as a part of comprehensive treatment and rehabilitation strategy. We suggest that selective reduction of frontal lobe temperature improves neurogenesis, neuronal regeneration, and neuroplasticity.

Keywords: hypothermia; frontal lobes; chronic disorders of consciousness; neuroprotection; heat shock proteins; cold shock proteins

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Существенные успехи современной интенсивной терапии и реаниматологии обусловили значительное увеличение числа пациентов с тяжелыми поражениями головного мозга, которые переходят из комы в состояния хронического нарушения сознания (ХНС) — вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС) на период неопределенной длительности [1–3].

В диагностике ВС или СМС, несмотря на широкий спектр современных методов исследования, превалирует неврологическое обследование, определенная объективизация которого достигается с применением ряда шкал. Среди часто исполь-

зуемых шкал наибольшую объективность продемонстрировала шкала выхода из комы — Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R, 2004г), которая позволяет выявлять и протоколировать проявления первых признаков сознания и проводить дифференциальный диагноз между ВС и СМС [4, 5].

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени не разработаны общепринятые рекомендации и стандарты диагностики, прогнозирования исхода, принципы терапии и реабилитации данной категории пациентов. Отсутствует достаточно глубокое понимание патогенеза угнетения сознания при поражениях головного мозга и процессов его восстановления после выхода из комы [6–8].

Терапия пациентов с ХНС заключается в поддержании витальных функций, а реабилитационные мероприятия ориентированы на восстановление деятельности ЦНС, причем приоритеты в выборе реабилитационных технологий определяются их доступностью в конкретной клинике, переносимостью пациентом и его ответом на проводимые процедуры [9, 10]. Применение различных фармакологических средств, направленных на повышение уровня сознания, не дает устойчивого положительного результата, а в лечении и реабилитации пациентов с ХНС доминирует симптоматическая терапия [11].

Одно из направлений создания средств нейропротекции и нейрореабилитации связано с изучением эндогенных реакций цито- и органопротекции, развивающихся как типовой неспецифической ответ при действии потенциально повреждающих факторов. В частности, при изучении феномена ишемического preconditionирования (ПК) и управляемой гипотермии были обнаружены выраженные органопротекторные эффекты, присущие практически всем внутренним органам и головному мозгу [12]. Однако, адаптировать к клиническому применению ишемическое ПК в полной мере не удалось, поскольку ишемическая толерантность органов развивается при условии воспроизведения субтерминальных по интенсивности эпизодов ишемии, то есть потенциально опасных воздействий, а способы объективизации достаточности ишемической нагрузки не разработаны.

Высокие нейропротекторные свойства гипотермии, связанные с метаболической депрессией и геномным ответом клеток на сниженные температуры, делают ее очень привлекательной для клинического применения при поражениях головного мозга. Однако современные технологии терапевтической гипотермии (ТГ) в большинстве случаев используют общее охлаждение пациента с понижением температуры тела до 32–33°C, что сопровождается развитием различных побочных эффектов и осложнений. Применение целевого температурного менеджмента (target temperature management — ТТМ) при церебральных катастрофах преследует цели борьбы с лихорадкой, но не нейропротекции [13].

В тоже время, применение селективной гипотермии коры мозга (СГКМ), достигаемой при краниocereбральном охлаждении (краниocereбральная гипотермия — КЦГ), может стать технологией, способной понизить температуру поверхности головного мозга с достижением глубины локальной гипотермии, необходимой для экспрессии генов цитопротекции. Мы используем термин СГКМ, а не

КЦГ, так как он более точно отражает мишень гипотермического воздействия — кору больших полушарий головного мозга. При такой технологии охлаждения удается понизить температуру только поверхности мозга, малозначимо влияя на температуру базальных структур и температуру тела человека [14]. Оправданность краниocereбрального охлаждения для развития состояния нейропротекции убедительно показана в экспериментах и при клиническом использовании [15, 16].

Применение гипотермии, в том числе СГКМ, подразумевает контроль температуры охлаждаемых тканей. Не так давно в практику диагностики церебральных поражений была внедрена технология неинвазивного измерения температуры коры больших полушарий, основанная на регистрации мощности собственного электромагнитного излучения тканей мозга в СВЧ-диапазоне (3–7 ГГц) [17].

Имея объективные основания полагать, что СГКМ способна понизить температуру коры больших полушарий и инициировать развитие нейропротекторных реакций [18], предприняли пилотное исследование эффективности применения данной технологии с контролем температуры коры мозга при помощи СВЧ-радиотермометрии у пациентов с ХНС.

Цель исследования — оценить перспективы клинического применения селективной гипотермии коры больших полушарий головного мозга (СГКМ) у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС).

Материал и методы

В исследование включили 111 пациентов с ХНС. Критерии включения: состояния ХНС, развившиеся после тяжелых фокальных повреждений головного мозга (последствия ишемических и геморрагических инсультов, тяжелой черепно-мозговой травмы) не ранее, чем через 30–45 дней после церебральных катастроф и выхода из комы. Критерии исключения: аноксические повреждения головного мозга (последствия длительной асистолии, асфиксии) с обширными диффузными повреждениями коры больших полушарий, сепсис, нарушения сердечного ритма, исходная гипотермия (температура тела ниже 35,5°C), терминальные состояния.

Всех пациентов случайным образом распределили на две группы. Основная группа — 60 пациентов, включала две подгруппы. Первая подгруппа (O1) — пациенты в ВС ($n=39$): Ж — 15 (ср. возраст 36,7±4,4), М — 24 (ср. возраст 43,3±3,4). Вторая подгруппа (O2) — пациенты в СМС-минус ($n=21$): Ж — 7 (ср. возраст 44,6±7,7), М — 14 (ср. возраст 47,5±3,2). Группа сравнения — 51 пациент, также включала две подгруппы. Первая подгруппа (C1) — пациенты в ВС ($n=32$): Ж — 20 (ср. возраст 46,9±3,2), М — 12 (ср. возраст

44,1±4,1). Вторая подгруппа (С2) — пациенты в СМС-минус ($n=19$): Ж — 10 (ср. возраст 56,1±3,5), М — 9 (ср. возраст 49,2±3,0).

В обеих группах результаты фиксировали в первый и на 14-й день наблюдения. Через 30 дней фиксировали летальность в обеих группах.

В обеих группах пациентам проводили стандартную нейротропную терапию и реабилитационные мероприятия: стабилизация витальных показателей, поэтапное отлучение пациента от респираторной поддержки, нормализация глотания и последующая деканюляция, массаж, лечебная физкультура, вертикализация, миоэлектростимуляция, магнитная стимуляция, логопедическая работа, нейропсихологическая поддержка.

Пациентам основной группы провели 10 сеансов СГКМ длительностью 120 минут в период 14-ти дней наблюдения. Пациентам группы сравнения СГКМ не проводили.

Для индукции СГКМ использовали аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01 (Концерн «Калашников», Россия). Охлаждали всю поверхность краниocereбральной области головы с помощью шлемов-криоаппликаторов при температуре внутренней поверхности шлемов 3–7°C. Процедуру охлаждения завершали снятием шлема, после чего у пациентов развивался период быстрого спонтанного согревания коры больших полушарий. Контролировали температуру лобных отделов коры мозга в ходе охлаждения и температуру тела (аксиальная температура).

Режимы охлаждения выбрали эмпирически на основании данных неинвазивной СВЧ-радиотермометрии головного мозга, которая позволяла контролировать уровень понижения температуры коры мозга.

СВЧ-радиотермометрию коры больших полушарий проводили при помощи аппарата РТМ-01-РЭС (ООО «РЭС», Россия). Аппарат позволяет зарегистрировать мощность собственного электромагнитного излучения тканей мозга на глубине 4–5 см от поверхности кожи головы и расчетным путем определить значения температуры поверхности мозга в 0°C, поскольку мощность излучения пропорциональна интенсивности метаболизма тканей и их температуре. Измерения проводили в проекции лобных долей коры больших полушарий слева и справа при помощи антенны, которую устанавливали на свободную поверхность кожи головы непосредственно рядом с охлаждающим шлемом (рис. 1). Температуру измеряли перед процедурой и далее через каждые 30 мин до конца охлаждения, сразу после охлаждения и через 30 мин. Исследования проводили в стандартных условиях реанимационного отделения (температура 25–27°C, влажность — 75–80%).

Уровень сознания оценивали по шкале восстановления после комы «Coma Recovery Scale-Revised» (CRS-R, 2004 г.) с оценкой выраженности функций в баллах: слух, зрение, двигательная и речевая функции, коммуникативность и уровень бодрство-



Рис. 1. Процедура измерения температуры.

Примечание. Антенна установлена в проекции левой лобной доли коры больших полушарий.

вания. В анализ принимали данные шкалы CRS-R, полученные у пациентов основной группы перед первой процедурой и на 14-й день после десятой процедуры. У пациентов группы сравнения данные шкалы CRS-R оценивали в день включения пациента в исследование и на 14-й день.

Статистическую значимость полученных данных подтвердили:

1. Достаточной выборкой пациентов для пилотного исследования: общее число — 111 обследованных пациентов разделили на 2 группы (основную и группу сравнения), в каждой из которых число пациентов было допустимо для последующей статистической обработки.

2. Математической обработкой результатов исследования с использованием пакета прикладной программы SPSS Statistics 21.0. Для оценки значимости различий показателей между группами использовали *t*-критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормальности распределения. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Измерения температуры показали, что перед первой и последующими процедурами средняя температура в области проекции лобных долей левого (ЛП) и правого полушарий (ПП) у пациентов обеих групп в ВС и СМС-минус не отличалась (36,4±0,1°C и 36,4±0,1°C соответственно). Аксиальная температура составила 36,4±0,1°C. Через 30 мин охлаждения температура ЛП и ПП начинала понижаться, и к 90-й минуте составила 33,9±0,4°C и 33,5±0,5°C, соответственно. После снятия охлаждающего шлема с головы пациента температура в ЛП и ПП составила 34,0±0,4°C и 33,3±0,5°C и оставалась пониженной через 30 минут после окончания

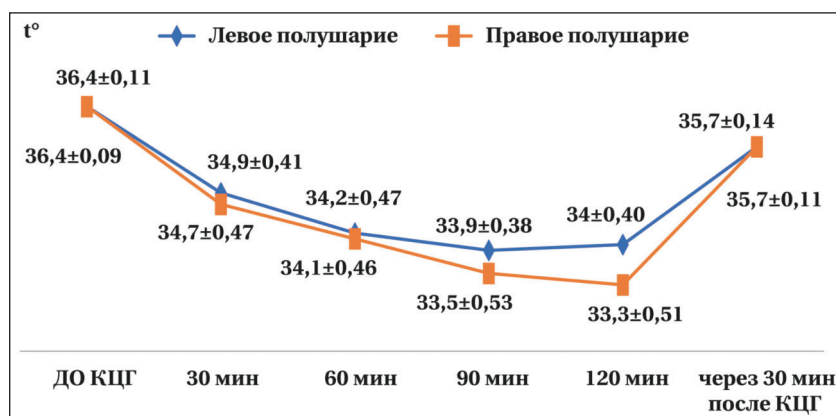


Рис. 2. Динамика изменения температуры лобных отделов коры больших полушарий, слева и справа под влиянием процедур СГКМ.

Примечание: t° — средняя температура лобных отделов коры больших полушарий. До процедуры СГКМ — средняя температура лобных отделов коры больших полушарий до начала сеанса охлаждения. 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин — регистрация температуры лобных отделов коры больших полушарий во время сеанса охлаждения. Регистрация температуры лобных отделов коры больших полушарий через 30 минут после завершения сеанса охлаждения.

охлаждения — $35,7\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ и $35,7\pm 0,1^{\circ}\text{C}$, соответственно. На протяжении всего периода охлаждения и после процедуры аксиальная температура не претерпевала изменений, оставаясь в пределах нормотермии (рис. 2).

При анализе функций на день начала исследования у пациентов основной группы по данным шкалы CRS-R суммарная оценка уровня сознания составила $6,9\pm 0,6$ ($n=60$), в подгруппе O1 (BC, $n=39$) — $4,5\pm 0,3$, в подгруппе O2 (СМС, $n=21$) — $11,3\pm 1,0$ баллов. У пациентов группы сравнения ($n=51$) суммарная оценка по шкале CRS-R составила $6,1\pm 0,5$, в подгруппе C1 (BC, $n=32$) — $4,3\pm 0,4$, в подгруппе C2 (СМС, $n=19$) — $9,1\pm 0,57$ баллов.

На 14-й день исследования после 10-й процедуры СГКМ в основной группе суммарные данные по шкале CRS-R составили $12,1\pm 0,9$ баллов, демонстрируя высокую статистическую значимость увеличения показателя ($p<0,001$). В группе сравнения на 14-й день исследования суммарные данные по шкале CRS-R составили $8,1\pm 0,5$ при обычном уровне статистической значимости ($p<0,05$). В основной группе в подгруппе O1 этот показатель достиг $8,7\pm 0,91$ баллов ($p<0,001$), а в подгруппе C1 также на 14-й день — $6,8\pm 0,49$ баллов ($p<0,001$). В подгруппе O1 наиболее значимо возросли слуховая, зрительная, речевая, коммуникативная функции и бодрствование ($p<0,001$), несколько менее — двигательная функция ($p<0,005$). В подгруппе C1 наиболее значимо нарастали только слуховая и зрительная функции ($p<0,001$), менее значимо — двигательная, речевая и коммуникативная ($p<0,005$), а уровень бодрствования оставался без динамики.

Приведенные усредненные данные свидетельствуют, что пациенты в ВС, получавшие курс СГКМ, вышли на уровень СМС-минус, тогда как в подгруппе C1 динамика по данным шкалы CRS-R оказалась менее выраженной.

Отражая общую тенденцию нарастания уровня сознания у пациентов в обеих группах и в каждой подгруппе, средние значения не учитывают неоднородность результатов. Так, в подгруппе O1 у пациентов, которым проводили курс сеансов СГКМ, лучшие результаты (CRS-R>16 баллов), были получены у 6 пациентов (15,4%): у 3 достигли 16–19 баллов (СМС-плюс), и еще у 3 пациентов

значения CRS-R достигли 20–21 балла, свидетельствуя о приближении к ясному сознанию. В группе сравнения C1 (СГКМ не проводили) лучшие результаты (CRS-R> 11–13 баллов), были достигнуты у 5 пациентов (15,6%), что соответствует уровню СМС-минус.

Оценка функций по шкале CRS-R у пациентов основной группы в подгруппе O2 и у пациентов группы сравнения в подгруппе C2 в первый день исследования показала соответствие состояния пациентов СМС-минус. На 14-й день исследования после курса СГКМ оценка всех исследованных функций по шкале CRS-R у пациентов основной группы в подгруппе O2 показала высокий статистически значимый рост и достигла $18,2\pm 0,7$ баллов ($p<0,001$). У пациентов в группе сравнения в подгруппе C2 также на 14-й день наблюдений возросла речевая функция ($p<0,05$), но средний показатель по шкале CRS-R повысился менее статистически значимо — до $10,1\pm 0,86$ баллов ($p>0,1$).

Неоднородность результатов через 14 дней наблюдали в обеих подгруппах основной группы и группы сравнения. В основной группе в подгруппе O2 у пациентов в СМС-минус, которым проводили курс СГКМ, лучшие результаты (CRS-R>16 баллов, СМС-плюс) были получены у 8-ми пациентов (38,1%), причем у 5-ти пациентов этой группы значения CRS-R достигли 20–23 баллов, свидетельствуя о значительном восстановлении сознания. В группе сравнения C2 (СГКМ не проводили) у 4 пациентов (21%) на 14-й день по шкале CRS-R был достигнут уровень 12–16 баллов, то есть соответствовал СМС-плюс.

Динамику изменения функций по шкале CRS-R у пациентов в подгруппах основной

Динамика изменения функций по шкале CRS-R у пациентов в подгруппах основной группы и группы сравнения.

Функции по шкале CRS-R	Значения показателей в группах							
	Основная (СГКМ)				Сравнения			
	O1		O2		C1		C2	
	1 день	14 дней	1 день	14 дней	1 день	14 дней	1 день	14 дней
Слуховая	0,7±0,10	1,5±0,18***	2,2±0,23	3,3±0,12***	0,7±0,11	1,3±0,11***	1,6±0,16	1,5±0,19
Зрительная	0,8±0,11	1,9±0,23***	2,6±0,31	4,1±0,22***	0,8±0,10	1,3±0,10***	1,8±0,16	2,1±0,21
Двигательная	1,3±0,13	2,1±0,24**	3,1±0,31	4,8±0,19***	1,2±0,15	1,7±0,11**	2,3±0,18	2,4±0,27
Речевая	0,4±0,09	0,9±0,13***	0,8±0,15	1,8±0,17***	0,2±0,07	0,6±0,12**	0,7±0,15	1,1±0,17*
Коммуникативность	0,1±0,04	0,6±0,11***	0,6±0,15	1,5±0,11***	0,2±0,07	0,5±0,12**	0,9±0,15	1,0±0,20
Бодрствование	1,3±0,11	1,8±0,14***	2,1±0,16	2,8±0,12***	1,3±0,12	1,5±0,13	1,8±0,16	2,0±0,13
Итог	4,5±0,33	8,7±0,91***	11,3±1,0	18,2±0,70***	4,3±0,37	6,8±0,49***	9,1±0,57	10,1±0,86

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Подгруппы O1 и C1 — пациенты в вегетативном состоянии; подгруппы O2 и C2 — пациенты в состоянии минимального сознания.

группы и группы сравнения представили в таблице.

Анализ летальности, проведенный спустя 30 дней, показал, что в основной группе умерли 6 пациентов подгруппы O1 (15,4%). В подгруппе O2 все пациенты были живы. В группе сравнения в подгруппе C1 умерли 7 пациентов (21,9%), в подгруппе C2 — 4 пациента (21,1%). Всего в основной группе скончались 6 пациентов (10%), в группе сравнения — 11 пациентов (21,6%). Основными причинами летальных исходов в обеих группах стали инфекционно-воспалительные, тромбоземболические осложнения, полиорганная недостаточность.

Каких-либо осложнений и побочных эффектов от применения СГКМ не отметили, пациенты хорошо переносили процедуры.

Обсуждение

Механизмы развития нейропротекторных эффектов гипотермии достаточно полно изучены применительно к острому периоду развития церебральной патологии [19, 20]. Они включают метаболически обусловленные реакции: ограничение потребления кислорода и субстрата, торможение реакций эксайтотоксичности и рецептор-опосредованных взаимодействий сигнальных молекул, ограничение развития отека и воспалительного ответа, апоптоза и пр. В тоже время, температурный сигнал в пределах изменения 2–3°C оказывается достаточным для экспрессии генов, кодирующих широкий круг различных стресс-протекторных белков.

Показано, что при понижении температуры в культуре корковых нейронов развивается экспрессия ранних генов *c-fos* и *c-jun*, которая обеспечивает многократное накопление белков холодового шока (БХШ, cold shock proteins — CSPs) [21]. Флуктуации температуры в пределах 1–3°C оказываются достаточны для экспрессии генов, кодирующих синтез белков теплового шока (БТШ, Hot shock proteins — HSP). При этом повышение температуры способствует умень-

шению продукции БХШ, а согревание провоцирует увеличение их продукции даже при сниженных температурах (ниже 32°C). Указанные данные нашли подтверждение в многочисленных экспериментальных исследованиях [22].

БТШ и БХШ обоснованно относят к стресс-белкам с высоким потенциалом нейропротекции, а инициация их синтеза связана не только с температурным сигналом, но и с действием других потенциально опасных раздражителей [23]. Изученный класс раздражителей стресс-белков, способствующих развитию состояния нейропротекции и активирующих процессы нейрогенерации и нейропластичности, весьма обширен [24, 25]. Существенно, что эффекты экспрессии ранних генов сохраняются на протяжении до нескольких суток.

Указанные предпосылки позволили предположить, что курс ежедневных процедур СГКМ, обеспечивающих понижение температуры поверхности головного мозга на 2,5–3°C, способен вызвать накопление стресс-белков, что гипотетически может позитивно сказаться на процессах восстановления сознания у пациентов с ХНС. В определенной степени указанные допущения подтверждаются полученными клиническими результатами.

Применение гипотермического воздействия на головной мозг у пациентов с ХНС, развившимися после тяжелых повреждений головного мозга и проявляющихся в формировании ВС и СМС-минус, не кажется столь очевидным в отличие от острого периода церебральной патологии. Однако, следует иметь ввиду, что процесс формирования завершённой модели повреждения, по-видимому, в наибольшей степени касается уже состоявшихся разрушительных событий, коррекция которых невозможна. В тоже время, пациенты с ХНС сохраняют определенный реабилитационный потенциал, от которого зависит исход заболевания. Стратегия реабилитации в этих случаях направлена на применение средств и методов, активирующих собственные резервы и повышающих уро-

вень реабилитационного потенциала. Среди последних достаточно широкое распространение получили различные технологии нейромодулирующих воздействий, например, транскраниальная магнитная и электростимуляция. СГКМ также правомочно отнести к нейромодулирующему воздействию. В частности, показано, что 120-минутный период охлаждения обеспечивает снижение линейной скорости кровотока в магистральных церебральных сосудах на 15–20% (передняя, средняя и задняя мозговые артерии), а в период согревания показатели кровотока быстро возвращаются к исходным [15]. То есть, при понижении температуры формируется период неопасной гипоперфузии, а при согревании — реперфузии. Активные радикалы, как и факт понижения температуры, могут стать мощным сигналом для экспрессии ранних генов, кодирующих стресс-белки, что, предположительно, способно предупредить эволюцию разрушительных процессов и повысить резерв сохраненных областей головного мозга.

Высказанные предположения гипотетичны, однако результаты выполненного пилотного исследования демонстрируют позитивные

эффекты курсового применения СГКМ у пациентов с ХНС, что подчеркивает оправданность такого подхода в системе комплексной реабилитации. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших более углубленных исследований селективной гипотермии мозга в целях повышения эффективности терапии и реабилитации пациентов в ХНС. Для выяснения механизмов реализации получаемых эффектов представляется важным определение молекулярных маркеров повреждения и восстановления центральной нервной системы, а также оксидантного статуса.

Заключение

Полученные результаты позволяют продемонстрировать позитивное влияние селективной гипотермии коры больших полушарий на процессы восстановления сознания у пациентов с ХНС. Применение курсов СГКМ у пациентов с ХНС в составе комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий целесообразно. Высказали предположение, что селективное понижение температуры коры больших полушарий улучшает процессы нейрогенеза, нейрорегенерации и нейропластичности.

Литература

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щеголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фудбаева Е.В., Петриков С.С. Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (1): 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1.
2. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Reviews neurology*. 2014; 10: 99–114. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.279.
3. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Синицын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.А., Легостаева Л.А. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12: 6–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1.
4. Мочалова Е.Г., Легостаева Л.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Бодин Е., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 3: 25–31. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31.
5. Lucca L. F., Lofaro D., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Cortese M. D., Conforti D., Tonin P., Cerasa A. Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised. *BMC Neurology*. 2019; 19: 68. DOI: 10.1186/s12883-019-1293-7.
6. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., Laureys S., Naccache L., Ozturk S., Rohaut B., Sitt J. D., Stender J., Tiainen M., Rossetti A. O., Gosseries O., Chatelle C. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2020; 27 (5): 741–756. DOI: 10.1111/ene.14151.
7. Thibaut A., Schiff N., Giacino J., Laureys S., Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (6): 600–614. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6.
8. Edlow B.L., Claassen J., Schiff N.D., Greer D.M. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology*. 2021; 17: 135–156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.
9. Rohaut B., Eliseyev A., Claassen J. Uncovering Consciousness in Unresponsive ICU Patients: Technical, Medical and Ethical Considerations. *Critical Care*. 2019; 23: 78. DOI: 10.1186/s13054-019-2370-4.
10. Shinoda J., Nagamine Y., Kobayashi S., Odaki M., Oka N., Kinugasa K., Nakamura H., Ichida T., Miyashita R., Shima H., Hama T. Multidisciplinary attentive treatment for patients with chronic disorders of consciousness following severe traumatic brain injury in the NASVA of Japan. *Brain Injury*. 2019; 33 (13–14): 16601670. DOI: 10.1080/02699052.2019.1667535.
11. Sharma-Virk M., van Erp W.S., Lavrijsen J.C.M., Raymond T. C. M. Koopmans. Intensive neurorehabilitation for patients with prolonged disorders of consciousness: protocol of a mixed-methods study focusing on outcomes, ethics and impact. *BMC Neurology*. 2021; 21: 133. DOI.org/10.1186/s12883-021-02158-z.
12. Gedik N., Kottenberg E., Thielmann M., Frey U.H., Jakob H., Peters J., Heusch G., Kleinbongard P. Potential humoral mediators of remote ischemic preconditioning in patients undergoing surgical coronary revascularization. *Scientific Reports*. 2017; 7: 12660. DOI: 10.1038/s41598-017-12833-2.
13. Perkins G.D., Gräsner J.T., Semeraro F., Olasveengen T., Soar J., Lott C., Van de Voorde P., Mañar J., Zideman D., Mentzelopoulos S., Bossaert L., Greif R., Monsieurs K., Svavarsdóttir H., Nolan J.P. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 2021; 161: 1–60. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.003.
14. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Ходорович Н.А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 94–114. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.
15. Бояринцев В.В., Журнаев С.В., Ардашев В.Н., Шевелев О.А., Стулин И.Д., Шарипова И.А., Каленова И.Е. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019; 53 (4): 59–64. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64.
16. Schwartz A.E., Finck A.D., Stone J.G., Connolly E.S., Edwards N.M., Mongero L. Delayed Selective Cerebral Hypothermia Decreases Infarct Volume After Reperfused Stroke in Baboons. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2011; 23 (2): 124–130. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181fa75ca.
17. Гуляев Ю.В., Лейшин В.Ю., Гудков А.Г., Щукин С.И., Веснин С.Г., Кубланов В.С., Прохоров И.О., Седанкин М.К., Сидоров И.А. Приборы для диагностики патологических изменений в организме человека методами микроволновой радиометрии. *Нанотехнологии: разработка, применение. XXI век*. 2017; 9 (2): 27–45. УДК 520.8.056:612.82.
18. Yin L., Jiang H., Zhao W., Li H. Inducing therapeutic hypothermia via selective brain cooling: a finite element modeling analysis. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2019; 57 (6): 1313–1322. DOI: 10.1007/s11517-019-01962-7.
19. Kurisu K., Kim J.Y., You J., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2019; 26 (29): 5430–5455. DOI: 10.2174/0929867326666190506124836.
20. Shintani Y., Terao Y., Ohta H. Molecular mechanisms underlying hypothermia-induced neuroprotection. *Stroke Research and Treatment*. 2011; 3: 1–10. DOI: 10.4061/2011/809874.

21. Rzechorzek N.M., Connick P, Patani R., Selvaraj B.T., Chandran S. Hypothermic preconditioning of human cortical neurons requires pro-teostatic priming. *eBioMedicine*. 2015; 2 (6): 528–535. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.04.004.
22. Rzechorzek N.M., Connick P, Livesey M.R., Boroogh S., Patani R., Burr K., Story D., Wyllie D.J.A., Hardingham G.E., Chandran S. Hypothermic preconditioning reverses tau ontogenesis in human cortical neurons and is mimicked by protein phosphatase 2A inhibition. *EBio-Medicine*. 2015; 12 (3): 141–154. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.010.
23. Бабкина А.С., Баева А.А., Баширова А.Р., Благодоров М.Л., Голубев А.М., Гребенчиков О.А., Гречко А.В., Ершов А.В., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Муслимов Б.Г., Острова И.В. Перепел-лица С.А., Петрова М.В., Романова О.Л., Саидов Ш.Х., Силачев Д.Н, Сундуков Д.В., Телипов И.Н., Усманов Э.Ш., Хаджиева М.Б., Чурилов А.А., Шабанов А.К., Шевелев О.А. Биологические мар-керы повреждения и регенерации центральной нервной си-стемы. М.: ООО «ВЦИ»; 2021: 432 с. ISBN 978-5-6044159-0-0.
24. Sun Y.J., Zhang Z.Y., Fan B., Li G.Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci*. 2019; 13: 586. DOI: 10.3389/fnins.2019.00586.
25. Wu L., Wu D., Yang t., Xu J., Chen J., Wang L., Xu S., Zhao W., Wu C., Ji X. Hypothermic neuroprotection against acute ischemic stroke: the 2019 update. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020; 40 (3): 461–481. DOI: 10.1177/0271678X19894869.

Поступила 18.08.2021
Принята 12.10.2021