

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тib.17.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШАХОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**БОШ МИЯ ЖАРОХАТИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА
БУРУН ҲАЛҚУМ КОМПОНЕНТЛИ НОИНВАЗИВ
МАҲАЛЛИЙ ГИПОТЕРМИЯСИ**

**14.00.37 – Анестезиология ва реаниматология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2015

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Шахова Ирина Александровна Бош мия жарохати бўлган беморларда бурун халқум компонентли ноинвазив махаллий гипотермияси	3
Шахова Ирина Александровна Назофарингеальный компонент в комплексе локальной неинвазивной гипотермии головного мозга	24
Shakhova Irina Aleksandrovna Nasopharyngeal component in the complex of local non-invasive brain hy- pothermia at traumatic brain injury	47
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of publications	66

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013. Tib.17.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШАХОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**БОШ МИЯ ЖАРОХАТИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА
БУРУН ҲАЛҚУМ КОМПОНЕНТЛИ НОИНВАЗИВ
МАҲАЛЛИЙ ГИПОТЕРМИЯСИ**

**14.00.37 - Анестезиология ва реаниматология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2015

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/В2014.3-4.Тib.307 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифага (www.tma.uz.) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Аваков Вячеслав Ервандович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Мюнг Ха Юн
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Маҳкамов Козим Эргашевич
тиббиёт фанлари доктори

Сатвалдиева Элмира Абдусаматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Индже университети (Жанубий Корея)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тib.17.01 рақамли Илмий кенгашнинг «___» _____ 2015 йил соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган).

Диссертация автореферати 2015 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2015 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Ш.И.Каримов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, ЎзР хизмат кўрсатган фан арбоби,
ЎзР ФА ва РФА академиги, т.ф.д., профессор

Р.Д.Суннатов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., доцент

Т.С.Агзамходжаев

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар раиси,
т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бош суяги ва мия шикастлари бутун дунёда жамоат саломатлигини сақлашнинг жиддий муаммоларидан ҳисобланади. Ушбу муаммо Ўзбекистон Республикасида аҳоли, айниқса, ёш аҳоли ўртасидаги ўлим¹ ва ҳаёти сақлаб қолинган беморларда узок муддатли ногиронликнинг асосий сабабчиларидан бири саналади². In vitro гистологик ўрганилганда бош суяги ва мия шикастларида бош мия ўзак тузилмаларининг жароҳати 81%гача етади. Бундай жароҳатларнинг 66% касалликнинг нохуш оқибатлари (ўлим, оғир ногиронлик)га олиб келади.

Оғир бош суяги ва мия шикастларида бош миянинг бирламчи жароҳати шикаст пайтида юзага келадиган кенгайиш, узилиш, чўзилиш ҳисобига нейронлар, глия ва қон томирларининг механик шикасти кўринишида намоён бўлади. Ушбу жараёнлар авж олувчи депрессия, ионлар дисбаланси, қўзғатувчи нейротрансмиттерларнинг ажралиши, митохондриялар фаолиятининг бузилиши, яллиғланиш ва иммун жараёнларнинг фаоллашуви кўринишидаги биокимёвий, метаболик ва физиологик ўзгаришларни ўз ичига олувчи иккиламчи патофизиологик каскадлар учун йўл очиб беради³.

Ушбу вақтга динамик сезгир жиддий ҳолатда гипотермия турли патологик жараёнларга нисбатан ҳимоя самарасига эга. У бош суяги ва мия шикастларини даволашда янги кўп имкониятга эга нейропроектив стратегия ҳисобланади⁴.

Бош суяги ва мия шикастлари билан боғлиқ ҳаётий муҳим марказлар жойлашган ўзак тузилмаларининг жароҳатида энг кам камчиликларга эга ва нейропротекция самарасини ошириш имконини берувчи бош мияни маҳаллий совитишга бағишланган клиник тадқиқотлар адабиётларда деярли кам ёритилган. Чекка касалхоналарда, госпитализациягача бўлган давр (тез ёрдам машинаси)да қўлланилиши мумкин бўлган бундай усуллар мавжуд эмас.

Совитувчи қалпоқ, ёқалар ёрдамида бош мияни совитиш жараёнида уни термокартирлаш бўйича мавжуд айрим тадқиқотлар шундан далолат берадики, ҳар доим ҳам ўзак тузилмаларини тўлиқ совиши билан миянинг бир текис гипотермиясига эришиш мумкин эмас.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги №ПП-1652-сон қарорида қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур диссертация республика фан ва технологиялари ривожланишининг қуйидаги устувор йўналишларига мос равишда бажарилган: ДИТД-9 «Одам касалликларини профилактика, диагностика, даволаш ва реабилитация қилишнинг янги технологияларни ишлаб

¹ Қариев Г.М. ва ҳаммуал., 2000; Акмалов А.С. ва ҳаммуал., 2003; Аваков В.Е. ва ҳаммуал., 2015; Сабиров Д.М. ва ҳаммуал., 2011; Кулдашев К.А., 2012

² Қариев Г.М. с соавт., 2014; Кулдашев К.А., 2012

³ Chen L. et al., 2015; Schwarzmaier S.M. et al., 2014; Yu C. et al., 2015

⁴ Kabadi V.S. et al., 2014

чиқиш».

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.

Краниоцеребрал гипотермиянинг ноинвазив усуллари билан биргаликда бош мия асосини назофарингеал совитиш усулини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш йўли орқали ўзак тузилмалари жароҳати билан оғир бош суяги ва мия шикастларида нейропротекция ва даволаш натижаларини оптималлаштириш бўйича дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Kings National Hospital & Medical Centre of Pain from London (Англия), National University of Singapur, National Centre of Oncology (Жанубий Корея), Medical Centre of University Pittsburg (АҚШ), Массачусетснинг бош госпитали (АҚШ), Fraiburgs University Clinics (Германия), Интердисциплинар оғриқ клиникаси (Германия), Уппсаланинг Университет Клиникаси (Швеция), АССУТ Тиббиёт маркази ва оғриқ клиникасида (Израиль) кенг қамровли илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Бош миянинг ноинвазив совутиш усуллари самарадорлигини ошириш юзасидан олиб борилган илмий-тадқиқотлар натижасида кейинги йилларда жаҳонда қатор илмий натижалар олинган, жумладан: бош мия асосини ноинвазив совутиш мақсадида бурун йўлига ўрнатиладиган небулайзер яратилган (Preliminary safety data in brain injured patients with RinoChill device); одамларда тизимли совутишнинг клиник натижалари, асоратлари ва самарадорлик даражаси аниқланган (UK four-centre study, European Brain Injury Consortium core data survey, Prospective Observational Cohort Neurotrauma (POCON), Austrian severe traumatic brain injury study); бош суяги ва мияси жароҳатида инвазив совутиш усулларида бўлган муздек сув куйишнинг клиник натижалари, асоратлари ҳамда самарадорлик даражаси аниқланган (Italian intensive care unit cohort, Trauma Brain Foundation, Preliminary safety data in brain injured patients with RinoChill device); ноинвазив портатив ихчам совутиш ускуналарини профилактик мақсадда тез тиббий ёрдам кўрсатиш хизматида қўллашнинг самарадорлигини аниқланган (Traumatic Coma Data Bank).

Бугунги кунда дунёда бош мия ўзак тузилмаларини совутиш орқали шифохонагача бўлган босқичда ва ихтисослаштирилган тиббий муассасаларда сифатли шошилишч нейропротектив ёрдам кўрсатиш усуллари ишлаб чиқиш, ноинвазив краниоцеребрал совутиш усуллари ёрдамида бош мия ўзагини босқичма-босқич совутишни аниқлаш каби устувор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Терапевтик гипотермия узок муддатли ишемия билан кечувчи оператив амалиёти бўйича кенг қамровли илмий-тадқиқотлар ўтказилган (Lewis F.J., 1955; Sealy W.C. et al., 1958). Терапевтик гипотермияга қизиқиш 1980-йилларнинг бошларида кучайди, чунки экспериментал тадқиқотлар ўрта ёки чуқур гипотермияга нисбатан юмшоқ гипотермия (32-35°C)нинг афзалликларга эгали исботланган. Бугунги кунда терапевтик гипотермияда ренессанс ҳолати рўй бермоқда. Бундан ташқари, интенсив терапия бўлимини назорат имкониятларини яхшиланиши суъний совитишнинг салбий оқибатларини олдини олиш учун турли вазиятлар бўйича

йирик клиник тадқиқотлар олиб бориш долзарб бўлиб ҳисобланади (Polderman K.H. et al., 2009).

Бош суяги ва мия шикасти билан беморлар миясини регионар совитиш умумий гипотермиядаги сингари нейропротекторлик афзалликларига эга, лекин, регионар совитишда умумий гипотермияга нисбатан салбий таъсир кам, мияни совитиш вақти қисқа бўлиб, у эрта нейропротекцияни таъминлайди (Christian E. et al., 2008; Bramlett H.M. et al., 2012; Girisgin A.S. et al., 2015).

Бугунги кунда, терапевтик гипотермия қўлланиладиган усуллар ва терапевтик гипотермия инициациясини таъминловчи ва уни ушлаб турувчи асбоблар хилма-хил ва самарадорлиги бўйича фарқ қилади (Gaither J.V. et al., 2015; Flynn L.M. et al., 2015; Nichol A. et al., 2015; Reis C. et al., 2015).

Ҳаво ёки суюқлик билан совитиш самарали бўлиши учун катта тери майдони талаб қилинади, бу мураккаб ва кўп меҳнатни талаб қилувчи жараён дир. Ички совитиш – инвазив, кўп меҳнат талаб қилувчи ва қиммат бўлиб ҳисобланади. Томир ичи совитувчи катетерлари катетер билан боғлиқ асоратларга мойил ва улар янада синчковлик билан текширилиши лозим. Суъний совитиш катта самарага эга, лекин у ихтисослаштирилган клиник стационарларда амалга оширилиши талаб этилмоқда. Музли (4°C) эритмаларни қуйиш жуда тез, самарали ва осон амалга ошириладиган усул ҳисобланади. Лекин, катта ҳамжли (изотоник) суюқликни қуйиш оғир бош суяги ва мия шикастланган беморларда бош миянинг шиши ва ундаги ишемик жараёнларнинг чуқурлашувига олиб келади. Бундан ташқари, мазкур усул қисқа муддатлилиги туфайли бошқа усуллар билан бирга қўлланилиши лозим.

Одамда бош мияни селектив совитиш ҳанузгача ечимини топмаган масалалардан бири бўлиб, бош мия термик гетероген аъзодир. Бет ва буруннинг шиллиқ пардаси юзаси мия ва каротид тўр массасига нисбатан жуда ҳам кичик бўлмай. Ушбу чегаралар қисқа муддатли алоқа, шу жумладан, қон оқими тезлиги юқори бўлган каротид артерия соҳасида қўшилади. Оптимал мия гипотермияси усули ва ундаги ҳароратни ноинвазив қайд қилиш, гипотермиянинг давомийлиги ва иситиш хусусиятлари, нутритив ушлаб туриш ва аналгоседация масалалари муаммолигича қолмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.

Тиббиёт бўйича давлат дастурлари қаторида бош суяги ва мия шикастларига бағишланган изланишлар долзарб бўлиб ҳисобланади. Диссертация тадқиқотлари «Тиббиётда янги усул ва технологияларни яратиш ва мавжудларини такомиллаштириш асосида аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш» Давлат илмий-техника дастури доирасида (2011-2014 й.й.) ва Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мос равишда амалга оширилган. Давлат қайд рақами 01.11.00156.

Тадқиқотнинг мақсади – краниоцеребрал гипотермиянинг ноинвазив усуллари билан биргаликда бош мия асосини назофарингеал совитиш усулини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш йўли орқали ўзак тузилмалари жароҳати

билан оғир бош суяги ва мия шикастларида нейропротекция ва даволаш натижаларини оптималлаштиришдан иборат.

Белгиланган мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** қўйилган:

оғир бош суяги ва мия шикастлари характери, бош мия ўзак тузилмаларининг жароҳатланиши частотасини аниқлаш;

бош мияни ноинвазив совитишининг турли усулларини бош мия ҳароратини пасайиш тезлиги ва интенсивлигига таъсирини қиёсий таққослаш;

бош мия ўзак тузималарини ишемиядан ҳимоя қилувчи асосий усул сифатида назофарингеал совитиши билан бош мияни ноинвазив совитиши усулини ўрганиш ва ишлаб чиқиш;

бош миянинг турли тузилмаларини совитиш характери ва даражасини аниқлаш: термокартирлаш билан бош мия катта ярим шарлари пўстлоғининг инфрақизил аурикуляр термометрияси ва микротўлқинли радиотермометрия усуллари ёрдамида аниқлаш;

бош миянинг қон ивиши тизими, кислота-асос мувозанати ва гомеостазнинг бошқа кўрсаткичлари, жумладан қон ва орқа мия суюқлигидаги лактат ва глюкоза миқдорига таъсирини аниқлаш;

назофарингеал совитиши билан бош мияни ноинвазив совитишини амалга ошириш учун баённома ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга татбиқ этиш;

ишлаб чиқилган баённома асосида бош мияни ноинвазив совитишининг оптимал усуллари, ўтказиш муддатларини, иситиш характери ва хусусиятларини, бўлиши мумкин асоратлар ва уларнинг профилактикасини аниқлаш;

назофарингеал совитишни амалга оширишда қисқалатентли акустик ўзак чақирилган потенциаллар усули билан бош миянинг ўзак тузилмаларини функционал ҳолатини аниқлаш;

ўтказилаётган бош мияни ноинвазив совитиши муолажасининг ноҳуш омили сифатида титроқнинг ривожланиш тез-тезлигини баҳолаш;

оғир бош суяги ва мия шикасти бўлган беморларда назофарингеал совитиши ўтказишда ЛОР-аъзоларнинг ҳолатини баҳолаш;

бош мияни ноинвазив совитишни ўтказишда *in vivo* мультислайс компьютер-томографик текшируви, шунингдек *in vitro* ўлимдан сўнг суд-тиббий микроскопик текширув ёрдамида ўзак тузилмаларининг патологоанатомик манзарасини аниқлаш;

оғир бош суяги ва мия шикасти бўлган беморларда церебрал комадан чиқиш муддатлари, артериал гипотензия ва ўпканинг суъний вентилицияси давомийлиги, интенсив терапия бўлимида, стационарда бўлиш ва когнитив функцияларнинг тикланиши муддатларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти бўлиб оғир бош суяги ва мия шикасти, жумладан бош миянинг ўзак тузилмаларни жароҳати билан асоратланган, шунингдек марказий генезли хавфли гипертермия аниқланган Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси интенсив терапия бўлимига ётқизилган 113 бемор ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бош мия, респиратор ва гемодинамик кўрсаткичлар, тимпаник ва қўлтиости термометрияси, электрокардиограмма, бош миянинг мультислайс компьютер томографияси, орқа мия суюқлиги босими, акустик чақирилган ўзак потенциаллар, артериал ва веноз қон намуналари ва ўзак сатҳида олинган бош мия пунктати олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот давомида умумий қабул қилинган клиник, лаборатор, биокимёвий, компьютер-томографик, акустик, морфологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор бош миянинг ўзак тузилмаларини ишемиядан ҳимоя қилишнинг асосий усули сифатида совитишнинг назофарингеал компоненти билан бош мияни ноинвазив совитиши усули яратилган (Патент РУ № IAP 04985, 14.11.2012);

илк бор қиёсий аспектда бош мияни ноинвазив совитиши турли усулларининг бош мия ҳароратини пасайиши тезлиги, интенсивлиги ва ривожланишига таъсири аниқланган;

бош мия ярим шарлари пўстлоғини термокартирлаш ва инфрақизил аурикуляр термометрияси билан микротўлқинли радиотермометрия усулида бош мия турли тузилмаларини совитиш характери ва даражаси аниқланган;

илк бор оғир бош суяги ва мия шикастларида, шунингдек ушбу патология билан беморларга бош мия ноинвазив совитиши ўтказилганда бош мия ўзак тузилмалари жароҳатларининг учраши тез-тезлиги исботланган;

ишлаб чиқилган баённома асосида бош мияни ноинвазив совитиши ўтказишнинг оптимал муддатлари ўрганилган, иситиш характери ва хусусиятлари, юзага келувчи асоратлар ва уларнинг профилактикаси аниқланган;

илк бор бош мияни маҳаллий совитишнинг қон ивиши системаси, кислота-асос мувозанати ва гомеостазининг бошқа кўрсаткичларига таъсири аниқланган;

церебрал комадан чиқиш муддатлари, артериал гипотензия ва ўпканинг суъний вентиляцияси давомийлиги, интенсив терапия бўлимида бўлиш ва оғир бош суяги ва мия шикасти бўлган беморларда бош мияни ноинвазив совитишини амалга оширишда когнитив функцияларнинг тикланиши муддатлари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари. Бош мияни ноинвазив совитиши усули нафақат ихтисослаштирилган йирик клиникаларда, балки республикамизнинг чекка район касалхоналарида, госпитализациягача бўлган даврда ва тез тиббий ёрдам машиналарида қўлланилган.

Бош мия ўзак тузилмалари жароҳати, шунингдек марказий генезли хавфли гипертермия билан асоратланган оғир бош суяги ва мия шикастланган беморларда бош мияни ноинвазив совитиши ўтказишнинг оптимал усули назофарингеал совитиши билан қўшилган калла ўзаги ва каротид бифуркация проекциясини совитиш билан бош мияни кўпкомпонентли (илгаридан белгиланган тизимда сув циркуляциясининг максимал тезлиги билан) совитишдан иборат. Бош мия ҳароратини қайд этишнинг оптимал усули

инфрақизил аурикуляр термометрия, тана ҳароратини – симобли ёки инфрақизил қўлтиқ ости термометрияси бўлиб ҳисобланади.

Оғир бош суяги ва мия шикастланган беморларда бош мияни ноинвазив совитиши ўтказиш даврида физик усуллар (чойшаб билан ўраш, иситгич қўйиш)ни қўллаш титроқ профилактикаси ҳисобланади; бунда титроққа қарши чораларни кўпайтириш омиллари эс-хушини унча йўқотмаган эркак жинсли ёш беморлар, шунингдек совитиш чоралари комплексида назофарингеал компонентлиги аниқланган.

Бош мияни ноинвазив совитишни амалга ошириш кома ҳолати ва оддий когнитив функцияларнинг тикланиши муддатларини 2 марта, оғир бош суяги ва мия шикасти бўлган беморларни интенсив терапия бўлимида бўлиш муддатини 1,4 марта қисқаришини таъминлаган. Мазкур янги даволаш усулини татбиқ этиш йўли билан ногиронликни камайтиришнинг иқтисодий самарадорлиги йилига 171 944 017, 2 сўмни ташкил этган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончилиги объектив клиник, умумқабул қилинган лаборатор, биокимёвий, компьютер-томографик, акустик, морфологик ва статистик текширув усуллари билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Бош мияни ноинвазив совитиши турли усулларининг совитиш хусусиятлари ўрганилган. Бош мия ўзак тузилмалари жароҳати, шунингдек марказий генезли хавфли гипертермия билан асоратланган оғир бош суяги ва мия шикастланган беморларда бош мияни ноинвазив совитиш ўтказиш баённомаси таклиф этилган. Бош мияни ноинвазив совитишни амалга ошириш учун назофарингеал совитиш билан қўшилган калла ўзаги ва каротид бифуркация проекциясини совитиш усули ишлаб чиқилган. Бундай комбинация бош мияни барча стаҳларини барча томондан совитишни таъминлайди: назофарингеал совитиш, биринчи навбатда, юрак-томирлар, нафас, эндокрин бошқарув, шунингдек терморегуляция маркази жойлашган гипоталамус каби ҳаётий муҳим марказлар жойлашган мия асоси, ўзак тузилмаларга таъсир қилади. Калла ўзагини совитиш ушбу жараёнга ишемия ва кислород етишмовчилигига энг сезгир бош мия ярим шарлари пўстлоғини жалб этади. Каротид бифуркацияни совитиш миянинг чуқур қаватларида ҳароратнинг пасайишини таъминлайди.

Мазкур усул шошлинич ёрдам кўрсатишнинг турли босқичларида, жумладан, госпитализациягача бўлган даврда амалга оширилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари «Бош миянинг ноинвазив гипотермияси усули» Ўзбекистон интеллектуал мулк агентлиги, № IAP 04985, 14.11.2012 й. ихтирога патент кўринишида расмийлаштирилган;

бош миянинг ноинвазив (назофарингеал) гипотермияси усули соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги хулосаси №8н/09 29.08.2015 й.). Шунингдек, Марказий ҳарбий клиник госпитали ва Тошкент тиббиёт академиясининг учинчи клиникаси анестезия ва реанимация бўлимларида жорий қилинган. Бунда, ўлим оқибатини 5,6 фоизга пасайиши ва жароҳатланганларнинг ҳаёт сифати ва касаллик башоратини

яхшиланишини таъминлаган (беморларнинг стационардаги ўрин куни 1,4 мартагача қисқарди).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 8 съезд, конгресс ва илмий-амалий, жумладан 4 халқаро анжуманларда: «2013 Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society», (San Diego, California, USA, 2013); «Sepsis 2013» – International Sepsis Forum (Rio de Janeiro, Brazil, 2013); «15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies» (Rome, Italy, 2015), «Тиббиётда инновациялар: асосий муаммолар ва уларни ҳал этиш йўллари. Регенератив тиббиёт ва янги биологик тўғри келувчи материаллар» (Новосибирск, Россия, 2014); «Ёш олимлар кунлари» илмий-амалий анжуман (Тошкент, Ўзбекистон, 2012); Ўзбекистон шошилиш тиббий ёрдам врачлари Ассоциациясининг II съезди (Тошкент, 2011); «Ўзбекистон – инсон ва дори» халқаро иштирок билан I-Республика Конгресси (Тошкент, 2013); Ўзбекистон анестезиолог-реаниматологларининг IV съезди (Тошкент, 2013). Диссертация ишининг илмий натижалари кафедра, кафедралараро мажлисларда, Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар мажлисида (02.06.2015) муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 48 та илмий иш, жумладан, Ўзбекистон Республикаси ОАК нашрлари рўйхатига киритилган 6 та миллий илмий журналда 9 та илмий мақола, 2 та хорижий илмий журналда 2 та илмий мақола нашр қилинган, шунингдек, 1 та ихтиро учун патент олинган қилинган. Диссертация мавзуси бўйича 27 та маъруза тезислари халқаро илмий-амалий конференция материалларида эълон қилинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, 6 та боб, хулоса, ишлаб чиқишга тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 200 саҳифадан иборат матн, 54 та расм, 27 та жадвалдан иборат. Адабиётлар рўйхати 249, жумладан 238 узоқ хорижий манбаани ўз ичига олади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, илмий янгилиги ва амалий аҳамияти ёритилган. Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар тақдим этилган.

Биринчи боб «**Бош миани совитишнинг ноинвазив усулларига замонавий қарашлар ва ҳал этилмаган муаммолар таҳлил қилинган, бош миё ва гипоталамусдаги терморегуляция марказини совитиш жараёнида буруннинг анатомо-физиологик хусусиятлари**»да мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган.

Иккинчи боб «**Клиник материалнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари**ни ўз ичига олувчи тадқиқотнинг материал ва усуллари»да келтирилган.

Тадқиқот материали. 13 дан 73 ёшгача бўлган оғир бош суяги ва мия шикасти билан 113 бемор текширувдан ўтказилган. Ўртача ёш 36ни ташкил этди, эркаклар - 99 (87,6%), аёллар - 14 (12,4%).

Беморларнинг асосий қисми меҳнатга лаёқатли 15 дан 50 ёшгача (113 тадан 86 та (76%)) бўлган эркаклардир. Шикаст механизмлари орасида бўй тепалигидан йиқилиш (32%) ва йўл-ҳаракати ҳодисалари кўпчилик (21,4%) ни ташкил қилди. Юқори тепалиқдан йиқилиш 8,8% ҳолатда кузатилди.

Барча беморлар 2010 йил октябрдан 2014 йил августга қадар бўлган муддатда Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси II клиникаси интенсив терапия бўлимларида стационар даволандилар. Барча беморлардан олинган маълумотлардан статистик-эпидемиологик таҳлил, ва алоҳида тўхталиб ўтилган айрим текширувларни ўтказиш учун фойдаланилди.

Диссертация ишининг мақсадига мувофиқ барча тафсилотларни ўз ичига олган таҳлил ўтказиш учун клиникага тушиш вақтида Глазго кома шкаласи бўйича эс-хуш даражаси ≤ 8 балл бўлган ёки госпитализациядан сўнг секин-аста эс-хушни йўқотиш ошиб борган, шикаст олган вақтдан 6 соатдан кейин клиникага тушган, кучли шикаст асоратлари (масалан, қон кетиши, синкопе) бўлмаган ва стационарга тушган вақтдан биринчи 2-3 соат давомида ўлим оқибати кузатилган 13 дан 75 ёшгача бўлган шахслар беморларнинг умумий сонига киритилди.

Беморлар проспектив икки гуруҳга рандомизирланди. Назорат гуруҳида бош мияни ноинвазив совитишнинг энг маъқул ва кўп қўлланиладиган (калла ўзагига совитувчи элементлар қўйиш ва уйқу артериялари бифуркацияси проекциясида совитиш) усуллари амалга оширилди. Ушбу гуруҳдаги беморлар сони 42 тани ташкил этди, 52 ҳолатда бош мияни ноинвазив совитиш усуллари қўшилиши ва 62 ҳолатда - совитиш сеанси амалга оширилди. Тадқиқот гуруҳини оғир бош суяги ва мия шикасти билан 71 бемор ташкил этиб, уларга 80 ҳолатда турли модификацияларда назофарингеал совитиш ва 100 сеанс ўтказилди.

Гуруҳларда беморларни бошқариш ва даволаш бўйича мезонлар бир хил бўлди.

Назорат гуруҳи беморлари (n=52) умумий бош мияни ноинвазив совитишда совитишнинг маълум бир таркибий қисми (асосан бош мия ярим шарлари пўстлоғини, ўзак тузилмалари, пешона, тепа, чакка бўлақларва ҳ.к.ни совитиш) ролини аниқлаш мақсадида учта гуруҳчага бўлинди: С гуруҳчаси (n=17) – калла ўзагини совитиш билан бош мияни ноинвазив совитиш ўтказилган беморлар гуруҳи, В гуруҳчаси (n=15) – каротид бифуркацияни совитиш, С+В гуруҳчаси (n=20) – совитувчи элементлар билан калла ўзаги ва каротид бифуркацияси проекциясини бирга совитиш.

Тадқиқот усуллари. Барча беморларда ҳарорат бош мия (тимпаник), тана (қўлтиқости), ЭКГ, клиник ва биокимёвий текширувлар комплекси амалга оширилди. Спирал режимда, кейинчалик 1.0 мм гача постреконструкция ва мультиреконструкция билан қалинлиги 3.0 мм ли кесма, Siemens «Emotion-6» (Германия) ёки Philips «Brilliance-40» (Амстердам) аппаратида олинган бош

миянинг мультислайс компьютер-томографик суратлари, шунингдек SSD ва 3D режимларида ўзак тузилмалари функционал ҳолати – қисқалатентли акустик чақирилган ўзак потенциаллар (Нейросон фирмаси («Нейро-Аудио» аппарати, Россия) ўзак тузилмаларни ҳаёт вақтидаги нейровизуализацияси усули бўлиб хизмат қилди. In vitro ўзак тузилмаларнинг ҳолати нейрон ўсимталарининг демиелинизацияси жараёнларининг мавжудлиги ёки унинг даражасини аниқлаш имконини берувчи миелин бўёқни ва аксонларнинг жароҳатланишида ажралувчи структур оксил нейрофиламентларни аниқлаш имконини берувчи нейрофиламент бўёқларни қўллаш билан бош миянинг ўзак қисмидан олинган мия пунктатини гистологик текшириш (Тошкент ш. Суд-тиббийети экспертизаси бюроси) ёрдамида ўрганилди.

Тадқиқотнинг охириги нукталари Глазго кома шкаласи, беморларнинг интенсив терапия бўлими, стационарда бўлиши давомийлиги, ностабил гемодинамика, коматоз ҳолат муддати ва ўпканинг суъний вентилляцияси аппаратига боғлиқлик, ўлим даражасига мос ўрганилди.

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш. Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга статистик ишлов бериш функциялари киритилган, Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишлов берилди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача кўрсаткич стандарт хатоси (m), нисбий ўлчамларни (частота, %) ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилди, олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти эксцесс мезони бўйича тақсимотнинг меъёрийлиги ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони) текширилиб хато эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. $P < 0,05$ ишончлилик даражаси статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий ўлчамлар учун статистик аҳамият χ^2 мезони (хи-квадрат) ва z -мезони (Гланц) ёрдамида ҳисобланди. Хавф омилларининг нохуш оқибатни ривожланиши эҳтимоли билан ўзаро алоқаси статистик таҳлил қилинди. Сабаб ва натижа белгилари орасидаги алоқаларни кучи ва йўналишини аниқлаш учун Спирмен (сифат кўрсаткичлари) корреляция усули ва Пирсон корреляцияси параметрик коэффициенти (миқдорий кўрсаткичлар) усули қўлланилди.

$R \leq 0,25$ статистик коэффициент ўлчами белгилар орасидаги кучсиз корреляция, $0,25 < R < 0,75$ – ўртача корреляция ва $R \geq 0,75$ – кучли корреляция кўрсаткичлари сифатида қабул қилинди.

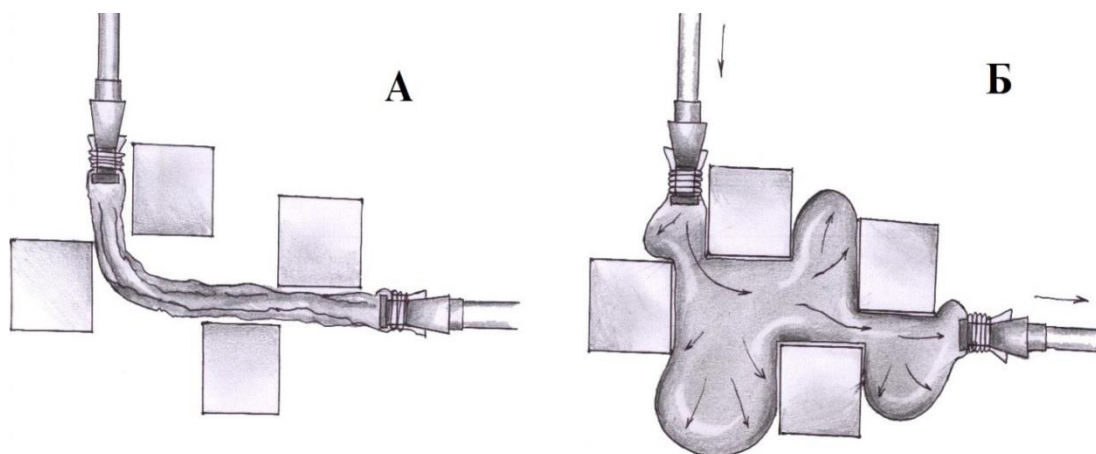
Қолган тўрт боб шахсий тадқиқотларга бағишланган.

Учинчи бобда **«Ишлаб чиқилган бош миянинг ноинвазив назофарингеал гипотермияси усули»** баён этилган, ушбу усулнинг ишлаб чиқилишидан асосий мақсад эрта ва тез бош миянинг ўртача терапевтик гипотермияси (ташқи эшитув йўлида $32-34^{\circ}\text{C}$)га эришишдан иборат, бу биринчи навбатда ҳар қандай клиника ва госпитализацияга бўлган даврда қўллаш мумкин бўлган аппаратура: назофарингеал совитиш тизимидан фойдаланиб, беморларнинг тирик қолиши ва неврологик тикланишини ошириш билан нейропротекцияни таъминлайди (1-расм).



1-расм. Ишлаб чиқилган назофарингеал совитиш усули (чизма тасвир)

Ишлаб чиқилган бош миёна совитишнинг асосий белгиси – ташқи тизим билан уланган интраназал ҳажм берувчи ёрдамидаги назофарингеал совитишдир (2-расм), бунда совуқ сув циркуляцияси ғилдиракчали насос ёрдамида таъминланади. Сувни совитиш ташқи тизимни совитгичга жойлаштириш ёки муз қўйиш билан амалга оширилади.



2-расм. Назофарингеал совитиш учун интраназал ҳажм берувчи ишсиз (А) ва сув билан тўлган (Б) ҳолатда (чизма тасвир)

Одатда, ушбу усул совитувчи мосламалар билан бош суяги ўзаги ва каротид томирлар проекциясини умум маълум усуллари билан қўшилиши лозим.

Мазкур усулнинг ўзига хос хусусияти амалга оширишнинг қулайлиги, портативлиги ва арзонлигидир, чунки унинг таркибига кирувчи ҳар бир нарса қўлда тайёрланган. Қайд этилган сифатлар ушбу усулни ходиса содир бўлган ерда, яъни максимал эрта муддатларда қўллаш имконини беради.

Совитиш махсус ишлаб чиқилган баённома асосида амалга оширилди.

Умумий ва ҳаракат қўзғалиши ва тирокни босиш учун пропофол 1 мг/кг/ч дозада (дормикум 0,125 мг/кг/ч, тиопентал 2 мг/кг/ч), фентанил (1 мкг/кг/ч) ва

дроперидол (0,08 мг/кг/ч) вена ичига мунтазам юбориш билан нейровегетатив блокада ўтказилди.

Артериал босимнинг керакли даражаси норэпинефрин ва/ёки добутамин инфузияси ёрдамида ушлаб турилди.

Бош мияни ноинвазив совитишнинг биринчи сеансидан сўнг бемор ҳар томонлама синчковлик билан кўриқдан ўтказилди ва текширилди ҳамда гипотермияни қайта қўллаш зарурати ҳақидаги масала ҳал қилинди. Текширув вақтида биз ўчоқли ва/ёки умумий неврологик етишмовчилик: бош мия шишининг камайиши, бош мия артериал томирларида қон ҳаракати чизиқли тезлигининг меъёрлашуви, бош суягиичи босимининг пасайиши, миянинг электрик фаоллиги, ўзак тўзилмаларни ҳолатининг яхшиланишини натижаси сифатида эс-хушни жойига келиши, нафас олиш ва гемодинамик кўрсаткичларнинг меъёрлашувига асосландик.

Агар бош мияни ноинвазив совитиш инициациясида қўлтиқости соҳасида тана ҳарорати $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ни ташкил қилган бўлса, биз маҳаллий совитишга тизимли (умумий) совитишни қўшдик: спирт суртиш, йирик томирлар соҳасига муз қўйиш, $4-15^{\circ}\text{C}$ ли совуқ сув билан хўкна қўйиш, ошқозонни $4-15^{\circ}\text{C}$ ли совуқ сув билан ювиш, парацетамол, 4°C ли совуқ эритмаларни вена ичига юбориш.

Тана ҳарорати $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$ бўлганда (дастлаб ёки совитиш жараёнида) тизимли иситиш амалга оширилди: чойшаб билан ўраш, иситгич-грелка қўйиш.

Бош мияни ноинвазив совитиш якунида пассив иситиш.

ЛОР асоратлар орасида биз бурун шиллик пардаси гиперсекрецияси билан тўқнашдик, бу ҳолат назофарингеал совитиш тугаганидан сўнг бир ҳафта давомида кўшимча чораларсиз ўз-ўзидан йўқолди.

Тўртинчи боб «**Назорат гуруҳидаги сингари текширув**»да гуруҳи (n=80) беморлари ҳам тўрт гуруҳчага бўлинди: N-гуруҳча (n=19) – хусусий НФС, N+C гуруҳча (n=18) – назофарингеал совитиш ва бош суягини совитиш, N+V гуруҳча (n=18) – назофарингеал совитиш ва каротид бифуркацияни совитиш ва N+C+V гуруҳча (n=24) – назофарингеал совитишни бош суяги асоси ва каротид бифуркация проекциясида совитиш билан биргаликда кўп компонентли совитиш.

Жадвалларда тақдим этилган беморларнинг клиник ва демографик тавсифи бош мияни ноинвазив совитишнинг барча ҳолатларида тадқиқот гуруҳидаги беморларда шикаст характери ва уларнинг клиник ҳолати назорат гуруҳиникидан оғирроқ эканлигини кўрсатди.

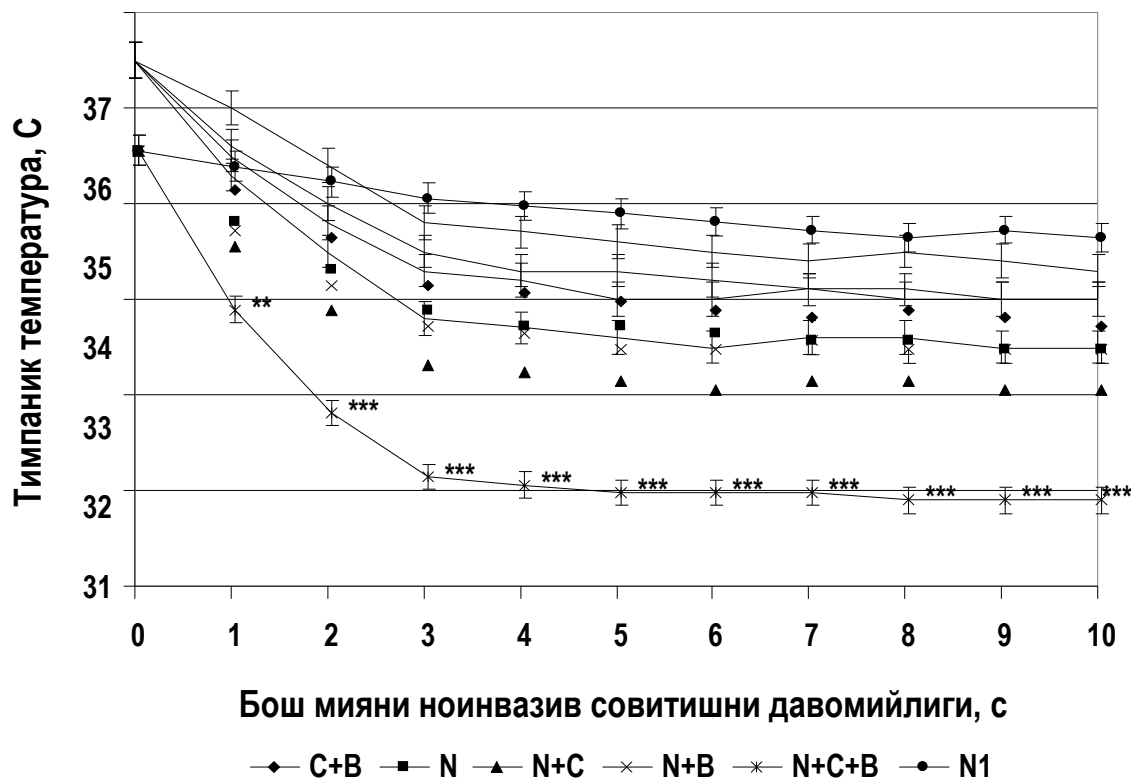
Назорат ва тадқиқот гуруҳларининг ҳар бир гуруҳчасидаги тана ҳарорат мониторинги натижаларини келтирамиз.

Назофарингеал совитиш гуруҳларида (N, N+C+V) интраназал катетерларда ҳаракатланувчи совуқ сув билан совитишдан сўнг мия ҳароратининг статистик аҳамиятли пасайиши кузатилди, қолган гуруҳларда (C, V, C+V, N+C, N+V) унинг пасайиши тенденцияси қайд этилди. Совитиш меъёрий қон ҳаракатланиши шароитида мия ҳароратининг пасайишига олиб келди.

Бош мияни ноинвазив совитиш жараёнида ташқи эшитув йўлида ҳарорат қўлтиқ ости соҳасидагига нисбатан тезроқ пасайди ва фарқ $3,1^{\circ}\text{C}$ ни ташкил этди.

Маҳаллий ва умумий совитишни ривожланиши тезлиги градиенти маҳаллий гипотермиянинг асосий клиник аҳамиятларидан бири ҳисобланади.

Назофарингеал совитиш гуруҳларида бош миани ноинвазив совитишнинг дастлабки 2-3соатида мия ҳарорати тез $0,81 \pm 0,07^\circ\text{C}/\text{ч}$ га пасайди. Бу нейропротекцияни юзага келиш тезлигида катта амалий аҳамиятга эга, чунки назорат гуруҳларида бош мия гипотермиясининг терапевтик аҳамиятига эришиш учун қарийб 8-10 соат керак бўлди (3-расм).



3-расм. С+В гуруҳда бош миани ҳарорат ўзгаришининг тезлиги ва интенсивлиги (назорат) ва назофарингеал совитиш гуруҳларида: N, N+C, N+V ва N+C+V. Фарқлар назорат гуруҳи (С+В) кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли: ** - $P < 0,01$, * - $P < 0,05$, * - $P < 0,001$**

Тез реакциядан сўнг, айниқса, N+C+V гуруҳи учун хос, секин реакция юзага келди.

Совитишнинг биринчи босқичини бир неча механизмлар билан тушунтириш мумкин. Совуқ интраназал баллонлар билан маҳаллий алоқа уларга бевосита яқин жойда иссиқлик алмашинуви жараёнларини бошланишини таъминлайди. Пастки пешона бўлаги, гипоталамус ва мия ўзак тузилмаларнинг орқа бўлимлари биринчи бўлиб совитилди. Лекин, нормал қон айланишининг мавжудлиги бутун мия совиши ва совитиш самарасини «тарқатиб юборади». Нормал циркуляция совитишга икки томонлама таъсирга эга: биринчидан, танадан миёга таъсирнинг қўшимча тарқалиши, иккинчидан, совиған қоннинг танага тақсимланиши, бу мианинг кейинги совишини тана совишига боғлиқ қилиб қўяди. Мазкур босқичда совитиш тезлиги пасаяди, мия ва танининг ҳарорати эса параллел пасайишда давом этади.

Ушбу иккинчи босқич, эҳтимол, иссиқлик мувозанатининг натижаси бўлиб, унда иссиқликни ажратиш ва ҳосил қилиш деярли бир хил. Тадқиқот гуруҳи беморларида қўлтиқ ости ҳарорат датчиклари совиған қоннинг бурун бўшлиғидан тизимли қон ҳаракатига қайтишини исботлади.

Тақдим этилган графикдан кўришиб турибдики, N+C+V гуруҳида мия ҳароратининг энг кўп - $4,3 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ га пасайиши қайд этилди, краниоцеребрал гипотермия ноинвазив усуллари билан қўлланилганда назофарингеал совитиш самарасини кучайтиради.

Эҳтимол, айнан шунинг учун ҳам N+C+V гуруҳида бош мия ва тана ҳарорат, N гуруҳида тана ҳароратнинг статистик ишончли ўзгаришлари қайд этилди, чунки, терморегуляция маркази билан бевосита яқин жойлашган назофарингеал компонент гипотермия муолажалари натижаларини бошқа гуруҳлардагига нисбатан аниқроқлигини таъминлайди.

Бешинчи бобда «Бош мияни ноинвазив совитишни амалга оширишда назорат ва тадқиқот гуруҳлари беморларида гомеостаз компонентларининг асосий кўрсаткичлари» ўрганилган.

Олтинчи бобда уларнинг қиёсий тавсифи и муҳокама келтирилган.

Бош суяги ва мия шикастланган беморларда ўртача артериал босими билан бемор ҳолатининг оғирлиги орасида бевосита алоқа мавжуд: критик гипотензия ҳолатлари ўзак тузалмаларнинг жароҳатланиши ҳолатлари юқори бўлган тадқиқот гуруҳида кўпчиликни ташкил қилди. Ўртача артериал босими даражаси беморлар ҳ+олати оғирлигини аниқ ифодалайди, ва шу сабабли реанимация ўтказишда асосий мезонлардан бири бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Бош мияни ноинвазив совитишдан сўнг ўтказиладиган коррекцияловчи терапия фониди критик гипотензия ҳолатлари сони мос равишда назорат ва тадқиқот гуруҳларида 35 ва 10%гача қисқарди, бу назофарингеал совитишнинг томирлар бошқаруви маркази жойлашган узунчоқ мияга таъсири билан боғлиқ.

Брадисистолия назорат гуруҳидаги 17 беморда (дастлаб у 1 беморда) қайд этилди, лекин бу ҳолат ўзак тузилмалари жароҳатланиши ҳолатлари юқори бўлган тадқиқот гуруҳида кузтилмади. Бунинг томирлар бошқарилуви маркази жойлашган бош миянинг ўзак тузилмаларига назофарингеал совитиш таъсири билан боғлиқ эканлиги эҳтимолдан холи эмас.

SpO₂ ҳар икки гуруҳда ҳам меъёр кўрсаткичларигача кўтарилди, лекин тадқиқот гуруҳида бу сезиларли бўлди, тахминимизча бу ҳолат назофарингеал совитишнинг узунчоқ миядаги нафас марказига таъсири, шунингдек нейровегетатив блокада билан боғлиқ.

Орка мия суюқлиги босими ҳар икки гуруҳда ҳам калла ичи босимининг ошганлигидан далолат берди: назорат ва тадқиқот гуруҳларида мос равишда $31,35 \pm 5,36$ мм сим.уст. ва $30,3 \pm 6,67$ мм сим.уст. Бош мияни ноинвазив совитиш таъсирида мия шисининг камайиши туфайли ушбу кўрсаткич гуруҳларда $24,95 \pm 7,7$ ва $26,82 \pm 7,53$ мм сим.уст.ни ташкил қилди. Назофарингеал совитиш гуруҳларида орка мия суюқлиги босими назорат гуруҳи билан таққослаганда бош мияни ноинвазив совитишгача бир мунча юқори қийматларга эга бўлишига қарамай, интенсивроқ пасайди. Баён этилаётган натижа юқори амалий аҳамиятга

эга, чунки оғир бош суяги ва мия шикастларида бош мияни маҳаллий совитиш бўйича ўтказилган кўплаб тадқиқотлар унинг орқа мия суюқлиги босимига қарама-қарши таъсиридан далолат беради (Fleminger S., 2012; Forte L.V. et al., 2009; Harrison D. A. et al., 2013).

Орқа мия суюқлиги босими динамикаси церебрал перфузион босим кўрсаткичларига мос келди: бош мияни ноинвазив совитиш таъсирида унинг тадқиқот гуруҳида $61,26 \pm 16,19$ дан $72,16 \pm 12,37$ мм сим.уст.гача ва назорат гуруҳида $59,74 \pm 17,18$ дан $70,61 \pm 10,64$ мм сим.уст.гача ошиши кузатилди.

Назорат ва тадқиқот гуруҳларида бош мияни ноинвазив совитиш артериал қон рНни ўннга, яъни ўртача алкалоз томонига силжишига олиб келди. ВЕнинг манфий қийматлари назорат гуруҳидаги артериал қондаги каби, тадқиқот гуруҳида ҳам артериал ва веноз қонда ацидемия ҳолатини олдини олиш учун етишмовчилик ва юқори даражада ҳосил бўлиш ҳолатидан етарли ва кам ишлаб чиқиш ҳолатига ўтиб, мусбат бўлиб қолди. Мазкур факт шундан далолат берадики, бош мияни ноинвазив совитишда метаболлик жараёнлар интенсивлигининг пасайиши ҳисобига водород ионларининг ҳосил бўлиш жараёнлари тўхтади, кислороднинг кириш коэффиценти пасаяди. Метаболизмнинг пасайиши CO_2 ҳосил бўлишининг пасайиши билан боғлиқ, у *in vivo* респиратор алкалозга олиб келади. Шундай далиллар мавжудки, хона ҳарорати ва тана ҳарорати учун тўғирланмаган шароитда ўлчанган артериал қондаги газлар рНнинг меъёр кўрсаткичини беради (Mayer S.A. et al., 2005).

Бош мияни ноинвазив совитишгача лактат миқдори артериал ва веноз қонда, айниқса, орқа мия суюқлигида юқори бўлди, бу кучли ишемик ва гипоксик жараёнлардан далолат беради. Бош мияни ноинвазив совитишдан сўнг иккала гуруҳда ҳам унинг пасайиши, меъёр кўрсаткичларигача пасайиши эса – тадқиқот гуруҳи, айниқса кучли кўпкомпонентли $\text{N}+\text{C}+\text{V}$ гуруҳида кузатилди.

Глюкоза миқдори кўрсаткичи назорат гуруҳида меъёр чегарасида, тадқиқот гуруҳида чегарадан бир мунча юқори бўлди. Бош мияни ноинвазив совитишдан сўнг глюкоза миқдори ҳар иккала гуруҳда, айниқса, тадқиқот гуруҳида ошди. Бу ҳолат эхтимол, гипотермия ҳолатида модда алмашинуви жараёнларининг пасайиши ва унда энергияга талабнинг анча пасайиши билан боғлиқ. Тадқиқот гуруҳида эса ҳароратнинг ва шу туфайли модда алмашинуви жараёнларининг пасайиши кучлироқ ривожланган.

Иккала гуруҳда ҳам нисбий гипергликемия медикаментоз коррекцияни талаб қилмади.

Биз тадқиқотмизда қон зардобидаги глюкоза миқдорининг мақсадли даражасини 6,1 дан 8,3 ммоль/л гача (110 дан 150 мг/дл гача) асос қилиб олдик (Avakov V.E et al., 2014; McClave S.A., 2009; Heyland D.K. et al., 2015).

Биз титроққа қарши терапияни дозатор орқали юқорида кўрсатилган дозаларда фентанил, пропофол (дормикум, тиопентал) ва дроперидол юбориш билан амалга оширдик. Аксарият – 92% беморларда у самарали бўлди. Бундай танланган доза терморегуляция маркази фаолиятини пасайтириб, адекват нейровегетатив блокадани таъминлади. Умумий гипотермиядан фарқ қилиб, бош мияни ноинвазив совитиш ўта тинчлантириш ва миорелаксацияни талаб қилмади

(Yenari M.A. et al., 2010), баённомага асосан 25 мг/ч фентанил ва 50-75 мг/кг/ч пропофол юбориш зарур, бу эса биз белгилаган дозировадан 50-75 карра юқори (Badjatia N, 2009).

Ишда титроқ тўрт баллик титроқни аниқлашнинг каравот шкаласи (Badjatia N. et al, 2008) ёрдамида аниқланди. Титроққа қарши чораларни оширишни талаб қилувчи омиллар: эс-хушини оз йўқотган эркак жинсли ёш беморлар, шунингдек совитувчи чоралар комплексида назофарингеал совитишнинг мавжудлиги. Уларда титроқни аниқлашнинг каравот шкаласи бўйича титроқ даражаси 2 баллни ташкил этди. Ушбу беморларга умумий терапевтик гипотермиядаги каби титроқ билан курашиш учун дори воситалари қўлланилмади; биз фақатгина физик воситалар (чойшаб билан ўраш, иситгич қўйиш) билан чегараландик, холос.

Бош мияни ноинвазив совитишгача қисқалатентли акустик ўзак чақирилган потенциалларни мониторинг барча беморларда бош мия эшитув ўтказувчи йўлларида функционал ўзгаришлар мавжудлигини аниқлади (58% - назорат гуруҳида, 53% – тадқиқот гуруҳида). Улар орасида энг кўп учрайдигани – ўзакнинг турли стаҳларида пиклараро интервалнинг ошиши ва пик шакллариининг ўзгаришидир. Кўпинча ўзакнинг пастки учдан бир қисмида, камдан-кам – унинг ўрта учдан бир қисмида ўтказувчанликнинг чўзилиши қайд этилди.

Бош мияни ноинвазив совитишдан сўнг қисқалатентли акустик ўзак чақирилган потенциалларни ўзгаришлар назорат гуруҳи беморларида кучайди, бу шиш, ишемиянинг кучайиши туфайли ўтларда патофизиологик жараёнларнинг авж олишидан далолат беради; тадқиқот гуруҳи беморларида қисқалатентли акустик ўзак чақирилган потенциалларни кўрсаткичларнинг юқори патологик қийматлари физиологик кўрсаткичлар даражасига қайтди. Тадқиқот гуруҳидаги бундай динамикани биз назофарингеал совитишнинг ўзак тузилмаларга ижобий таъсири натижаси деб баҳолаймиз.

Ўтказилган мультислайс компьютер-томография ва қисқалатентли акустик ўзак чақирилган потенциалларни текширувлари етарли даражада ахборий ва хусусий бўлмаганлиги сабабли марказий нерв системасининг гипоксик-ишемик жароҳати билан оғир бош суяги ва мия шикастланган беморларда назофарингеал совитиш ва ўзак тузилмалардаги ўзгаришлар характери ва частотасини аниқлаштириш учун биз гистологик ва ультраструктур текширувлар натижаларини солиштирдик. Назофарингеал совитиш сиз реанимация ўтказилган, оғир бош суяги ва мия шикастидан вафот этганларда ўзак тузилмаларда нейронларнинг қайтмас жароҳатланишидан далолат берувчи ўзгаришлар (нейронларнинг хроматофил модданинг эриши билан кескин шиши, ядролар пикнози ва лизиси, ядро ва хужайра мембраналари деструкцияси) аниқланди. Ўхшаш ўзгаришлар бошқа муаллифлар томонидан ҳам клиник ва тажриба тадқиқотларида қайд этилган (Shintani Y. et al., 2010, Rongchao S. et al., 2012; Cao T. et al., 2012).

Назофарингеал совитиш қўллаб реанимация ўтказилгандан сўнг оғир бош суяги ва мия шикастидан вафот этганлардан олинган препаратларда ўзак

тузилмалардаги гистологик ўзгаришлар деструктив характерга эга бўлмади: нейронларда ядро ва хужайра мембраналарининг жароҳатланиши, тола тузилмаларининг деструкция белгилари мавжуд эмас.

Назофарингеал совитиш таъсирида мия тўқималаридаги гипоксия ва ишемиядан кейинги ўзгаришларнинг ривожланиши қарийб 20%га камайди, қолган ҳолатларда – деструктив ўзгаришлар даражасига етмай ўзгаришсиз қолади.

Биз тадқиқотларимизда терапияни эрта бошладик, бу ҳозирги вақтда интенсив терапия бўлимлар жихозланишининг ривожланиши билан боғлиқ. Бош миани ноинвазив совитишни стационарга тушгандан сўнг биринчи 1-3 соат мобайнида бошладик. Бу вақт бемор ҳолати оғирлигини лаборатор, клиник ва инструментал баҳолаш ва бош миани ноинвазив совитишгача тегишли тайёргарлик кўриш учун зарур.

Бизнинг тадқиқотимизда, биз бош мианинг маҳаллий гипотермияси бир сеансини назорат гуруҳида $18,3 \pm 1,4$ с ва тадқиқот гуруҳида $15,2 \pm 0,4$ с давомида амалга оширдик. Қолган 6-8 с/с давомида тана ҳарорат гипотермиянинг терапевтик кўрсаткичлари чегарасида қолди.

Оғир бош суяги ва мия шикасти билан беморларни интенсив терапия бўлими ва стационарда бўлиш муддатлари, улардаги нотурғун гемодинамика ва ўпканинг суъний вентиляцияси аппаратига боғлиқлик давомийлиги ҳамда ўтказилаётган бош миани ноинвазив совитиш адекватлигининг бошқа муҳим кўрсаткичлари устида тўхталиб ўтиш зарур (жадвал).

Жадвал

Назорат ва тадқиқот гуруҳи беморларининг интенсив терапия бўлими, стационарда бўлган койка-кун сони, нотурғун гемодинамика, ўпканинг суъний вентиляцияси аппаратига боғлиқлик ва кома ҳолати давомийлиги, шунингдек касалхонадан чиқиш вақтидаги касаллик оқибати

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи (n=42)		НФС гуруҳи (n=71)		P
	абс	%	абс	%	
Интенсив терапия бўлимида бўлиш, с	374,4±48,6		272,6±36,8		<0,001
Стационарда бўлиш, с	699,4±119		496,7±93,7		<0,01
Нотурғун гемодинамика давомийлиги, с	172,6±20,9		102,8±18		<0,001
Респиратор бузилишлар давомийлиги, с	287,9±7,4		212,8±24,5		<0,001
Кома ҳолати давомийлиги, с	238,2±48,7		120,9±19,2		<0,001
Глазго оқибатлар шкаласи б.	3,8±0,3		4,7±0,3		<0,05
Ўлим, %	абс	%	абс	%	
	13	30,95	18	25,35	<0,05

Ушбу маълумотлардан фойдаланиб, биз оғир бош суяги ва мия шикасти бўлган беморларда назофарингеал совитишни қўллаш самарадорлигининг иқтисодий моделини лойиҳалаштирдик. Албатта, бош суяги ва мия шикастларида назофарингеал совитишни қўллашнинг афзаллиги бутун ҳаёти

давонида бемор ногиронлигини камайтириш ва яшаш сифатини кўтаришдан иборат бўлиши лозим (Darnoux E., 2011; Dowling S. et al., 2010).

Назорат гуруҳидаги ўлим даражасини Акмалов А.С. (Акмалов А.С., 2006), ишидаги мазкур кўрсаткич билан таққослаш натижалари шуни кўрсатдики, ташки гипотермия ва нормовентиляция фонида бош мия геперемияси билан беморларнинг ўлим даражаси мия томирлари спазми (ўлим даражаси 36%) ва мия гипоперфузияси (ўлим даражаси 66,7%) га нисбатан энг паст - 33,3% кўрсаткичларга эга бўлди (Акмалов А.С., 2006; McMillan T.M. et al., 2011).

Нафақат назорат, балки тадқиқот гуруҳида ҳам бош мия ноинвазив совитиши давомийлигини ошириш билан ўлим даражасининг пасайиши кузатилмади (2-жадвал). Бош мияни ноинвазив совитиши давомийлиги $33,5 \pm 0,9$ ва $68,3 \pm 4,1$ с бўлган ҳолатлар таққосланди. Биринчи ҳолатда назорат ва тадқиқот гуруҳларида мос равишда 7 ва 9 (14,16%) бемор, иккинчи гуруҳда – 6 ва 9 (13,27%) бемор ҳаётдан кўз юмди. Бу БМНСнинг умумий оптимал давомийлиги беморни тўлиқ ўзига келиши, неврологик ҳолатни баҳолаш, зарур лаборатор-инструментал текширувларни ўтказиш ва қайта бош мияни ноинвазив совитиши ўтказиш масаласини ҳал этиш учун унча катта бўлмаган (6-8 соат) танаффус эҳтимоли билан $33,5 \pm 0,9$ с ни ташкил қилиши ҳақидаги тахминимизни тасдиқлайди.

Патологик жараёнга ўзак тузилмалари жалб этилган оғир бош суяги ва мия шикасти бўлган беморларда назорат гуруҳида ўлим даражаси - 63,64%ни, тадқиқот гуруҳида – 59,09%ни, патологик жараёнга ўзак тузилмалари жалб этилмаган ҳолатларда мос равишда 19,35 ва 10,20% ни ташкил қилди, яъни аксарият ҳолларда у иккала гуруҳда ҳам ўзак тузилмаларнинг жароҳати билан боғлиқ.

Омилларнинг таъсир даражаси таҳлил шуни кўрсатдики, бош мияни ноинвазив совитиш терапиянинг ноҳуш оқибати билан энг кучли корреляцион алоқани кўрсатувчи омилларга ўткир дислокацион синдромнинг клиник белгилари – операциядан олдин тетиклик даражаси, мушак тонусининг бузилишлари ва дислокацион синдромнинг мультислайс компьютер-томография белгилари – мия базал цистерналарининг кучли компрессиясини киритиш мумкин. Мия ўзагига қон қуйилиши юқори аҳамиятга молик белги бўлиб, у юқори даражадаги бирламчи мия жароҳатидан далолат беради.

Оғир бош суяги ва мия шикастланган беморларда эрта ноҳуш башорат предикаторларини аниқлаш касалликнинг юқори ноҳуш оқибати билан беморларни аниқлаш, асоратларни олдини олиш, даволашни оптималлаштириш, шунингдек бош мияни ноинвазив совитиш муолажаси учун кўрсатмаларни аниқлаш имконини беради. Бу билан биз методик аспектларга, айниқса усулни эгаллаш босқичида эътиборни ошириш заруратини кўрсатишга ҳаракат қиламиз, зеро техник камчиликлар усулнинг терапевтик самарасини йўқотмасин.

ХУЛОСА

1. Оғир бош суяги ва мия шикастланган беморларда бош миёни ноинвазив совитишнинг кенг қўлланиладиган усулларида фойдаланиш бош мия ва тана ҳароратининг статистик аҳамиятли пасайишига олиб келмайди, фақатгина ҳароратнинг пасайиши тенденцияси кузатилиб, унда мия-тана ҳарорат градиенти $1,4^{\circ}\text{C}$ дан ошмади. Микротўлқинли радиотермометрия бош мия турли бўлимларининг бир текис бир хил совимаслигини кўрсатди. ЎТлари деярли совимайди.

2. Оддий усуллар комплексига назофарингеал совитишнинг қўшилиши бош мия ҳароратининг, тана ҳароратини эса фақатгина кўп компонентли $N+C+B$ гуруҳида ишончли пасайишига олиб келди, бунда мия-тана ҳарорат градиенти $3,1^{\circ}\text{C}$ ни ташкил қилди. Аксарият ҳолларда, совитишнинг кенг тарқалган усуллари кўллаш натижасида, ҳаттоки, чуқур бузилган гемодинамик ва респиратор кўрсаткичларнинг тикланиши рўй берди. Электролитлар кўрсаткичлари меъёр доирасида қолди.

3. Назофарингеал компонентни қўшимчаси ҳамма турғун гипертермия ҳолатларни (36,7%) тўхтатиб қолади, ўша вақтда қандай уни миқдори назорат гуруҳида, аксинча, оширилади билан 30,3 қадар 50%. Ушбу ҳақиқат эга катта клиник аҳамият, маълум, гипертермия нейрон учун фатал ҳисобланади, ёнида 39°C кириб келяпти уни ҳалок бўлиш.

4. Назофарингеал совитиш таъсирида шқак тузилмаларда гипоксия ва ишемиядан кейинги ўзгаришларнинг ривожланиши қарийб 20%га камайди, қолган ҳолатларда деструктив ўзгаришлар: нейрон ўсимталарининг демиелинизацияси ва структур нейрофиламент оксигенининг парчаланиши жараёнлари босқичига етмай – ўзгаришсиз қолди.

5. Назофарингеал совитиш амалга оширилганда миокард гипоксияси учун характерли ЭКГ бузилишлари бош миёни ноинвазив совитишнинг умумий қабул қилинган усулларига нисбатан 9,6 марта кўпроқ баратараф этилди.

6. Бош миёни ноинвазив совитиш таъсирида бош мия ҳароратининг пасайишини ривожланганлиги ва интенсивлиги бош мия ишемик жароҳатининг оғирлик даражаси, эс-хушни йўқотиш, неврологик бузилишлар характери, тизимда суюқлик циркуляцияси тезлигига тўғри пропорционал ва ундаги сув ҳарорати, калла суягининг жароҳатланиши (трепанация) ҳажмига тесқари пропорционал равишда боғлиқ.

7. Лактат миқдори назофарингеал совитиш гуруҳларида, ҳаттоки, унинг дастлабки юқори қийматларида меъёр кўрсаткичларига тенглашди.

8. Назофарингеал совитиш ҳолатларида қондаги глюкоза миқдори гипотермия ҳолатида модда алмашинуви жараёни даражасининг пасайиши туфайли бир мунча ошди. Шунинг учун, мунтазам равишда, айниқса, парентерал озиклантириш тайинланганда қанд миқдорини назорат қилиб бориш зарур.

9. Назофарингеал совитиш гуруҳида ВЕнинг ўнгга силжиши патологик характерга эга эмас, у бош миёни ноинвазив совитишнинг даволовчи таъсири механизмининг асосий компоненти – ишемия ва гипоксиянинг жароҳатловчи

таъсирига толерантликни оширувчи, хужайраларнинг кислород истеъмолини пасайишини ифодалайди.

10. Бош мияни ноинвазив совитишни амалга оширишда шзак тузилмаларининг ҳаёт вақтида нейровизуаллаш усуллари орасида қисқалатентли акустик ўзак чақирилган потенциаллар кўрсаткичлари ушбу ҳолатда мультислайс компьютер-томографик кўрсаткичлари хусусий бўлмаган бир вақтда морфологик текширув натижаларига яқин бўлди.

11. Бош мия маҳаллий совитилганда титроқни баҳолашда титроқни аниқлашнинг каравот шкаласи ишончли кўрсаткич ҳисобланади. Титроқ айрим ҳолатларда эс-хушини унча йўқотмаган эркак жинсли шахсларда қайд этилиши мумкин. У иситишнинг физик (чойшаб билан ўраш, иситгич қўйиш) усуллари ёрдамида баратараф этилди.

12. $33,5 \pm 0,9$ с. давом этган бош мияни ноинвазив совитишдан сўнг 90% юзага келувчи ринорея, совитиш тўхтатилгандан сўнг 7 кун ўтгач мустақил тўлиқ йўқолди. Бош мияни ноинвазив совитишдан сўнг эшитув йўллари ва тимпаник мембрана томонидан патологик ўзгаришлар қайд этилмади.

13. Бош мияни ноинвазив совитишнинг умумий оптимал давомийлиги беморни тўлиқ ўзига келиши, неврологик ҳолатни баҳолаш, зарур лаборатор-инструментал текширувларни ўтказиш ва қайта бош мияни ноинвазив совитиш ўтказиш масаласини ҳал этиш учун унча катта бўлмаган (6-8 соат) танаффус эҳтимоли билан $33,5 \pm 0,9$ с ни ташкил қилади.

14. Назофарингеал совитишда умумий қабул қилинган совитиш усулларида фарқли ўлароқ беморларнинг интенсив терапия бўлими ва стационарда бўлиш муддатлари - 1,4, нотурғун гемодинамика давомийлиги – 1,7, ўпканинг суъний вентиляциясига боғлиқлик – 1,3, кома ҳолати – 2 марта қисқарди. Глазго оқибитлар шкаласи бўйича стационардан чиқиш вақтида касаллик оқибати назофарингеал совитиш гуруҳларида яхши бўлиб 4,7 баллни ташкил қилса, бош миянинг умумий қабул қилинган совитиш усуллари қўлланилган гуруҳларда эса ушбу кўрсаткич 3,8 б.га тенг.

15. Ўлим даражаси мос равишда 25,35 ва 30,95% ни ташкил қилди, шу билан бирга адабиёт маълумотларининг кўрсатишича, гипотермик муолажаларсиз ўлим даражаси 35-71%га тенг. Назофарингеал совитиш гуруҳларида хавфли гипертермия ҳолатлари қайд этилмади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Tib.17.01 при ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ШАХОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**НАЗОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ В КОМПЛЕКСЕ
ЛОКАЛЬНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ГИПОТЕРМИИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

**14.00.37 - Анестезиология и реаниматология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент – 2015

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/В2014.3-4.Тib.307.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Аваков Вячеслав Ервандович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мюнг Ха Юн
доктор медицинских наук, профессор

Махкамов Козим Эргашевич
доктор медицинских наук

Сатвалдиева Эльмира Абдусаматовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Университет Индже (Южная Корея)

Защита состоится «___» _____ 2015 г. в ___ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.17.01 при Ташкентской медицинской академии (100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___).

Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2015 г.
(протокол рассылки №___ от «___» _____ 2015 г.).

Ш.И.Каримов

Председатель научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, заслуженный деятель науки РУз, академик АН РУз и РАН, д.м.н., профессор

Р.Д.Суннатов

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., доцент

Т.С.Агзамходжаев

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Черепно-мозговая травма является одной из актуальных проблем здравоохранения. В Республике Узбекистан данная патология является одной из основных причин смерти, особенно среди молодого населения⁵, и длительной инвалидизации выживших пациентов⁶. Поражение стволовых структур головного мозга при черепно-мозговой травме достигает 81% при гистологическом изучении *in vitro*. 66% таких повреждений приводят к неблагоприятному (смерть, тяжелая инвалидизация) исходу заболевания.

Первичное повреждение головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме представлено в виде механической травмы нейронов, аксонов, глии и кровеносных сосудов за счет расширения, разрыва, растяжения, происходящих в момент травмы. Эти процессы прокладывают путь для вторичных патофизиологических каскадов, включающих биохимические, метаболические и физиологические изменения в виде прогрессирующей депрессии, ионного дисбаланса, высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, митохондриальной дисфункции и активации воспалительных и иммунных процессов⁷.

В этом динамически чувствительном ко времени контексте гипотермия имеет защитный эффект на различные патологические процессы. Она является новой мультипотенциальной нейропротективной стратегией для лечения черепно-мозговой травмы⁸.

Клинических исследований, посвященных локальному охлаждению головного мозга, особенно тех, которые обладали бы наименьшим количеством недостатков и повышали эффективность нейропротекции при поражении стволовых структур с расположенными в них жизненно важными центрами, связанных с черепно-мозговой травмой, практически мало встречается в литературе. Отсутствуют такие методы, которые могли бы применяться в периферийных больницах, на догоспитальном этапе (в машине «скорой помощи»).

Исследования по термокартированию головного мозга в процессе его гипотермии с помощью охлаждающих шлемов, воротников с очевидностью свидетельствуют о крайней неравномерности охлаждения мозга при почти полном отсутствии охлаждения стволовых структур.

Научно-исследовательская работа реализована в рамках выполнения задач, указанных в Постановлении Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 года за № ПП-1652.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в

⁵ Кариев Г.М. с соавт., 2000; Акмалов А.С. с соавт., 2003; Аваков В.Е. с соавт., 2015; Сабилов Д.М. с соавт., 2011; Кулдашев К.А., 2012

⁶ Кариев Г.М. с соавт., 2014; Кулдашев К.А., 2012

⁷ Chen L. et al., 2015; Schwarzmaier S.M. et al., 2014; Yu C. et al., 2015

⁸ Kabadi V.S. et al., 2014

соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.

Научные исследования в области нейропротекции и оптимизации лечения тяжелой черепно-мозговой травмы с поражением стволовых структур путем разработки и внедрения в практическую деятельность неинвазивных методов краниоцеребральной гипотермии в сочетании с назофарингеальным охлаждением проводятся в таких научных центрах и высших образовательных учреждениях, как Kings National Hospital & Medical Centre of Pain from London (Англия), National University of Singapur, National Centre of Oncology (Южная Корея), Medical Centre of University Pittsburg (США), главный госпиталь Массачусетса (США), Fraiburgs University Clinics (Германия), Интердисциплинарная клиника боли (Германия), Клиника Университета Уппсалы (Швеция), Медицинский центр и клиника боли АССУТ (Израиль).

Достигнуты важные практические и теоретические результаты научных исследований повышения эффективности неинвазивных методов охлаждения головного мозга, среди которых: создание небулайзерного метода неинвазивного охлаждения основания головного мозга через носовые ходы (Preliminary safety data in brain injured patients with RinoChill device); определение клинической эффективности, осложнений и исходов лечения при общем охлаждении организма человека (UK four-centre study, European Brain Injury Consortium core data survey, Prospective Observational Cohort Neurotrauma (POCON), Austrian severe traumatic brain injury study), а также вливании холодных растворов при черепно-мозговых травмах (Italian intensive care unit cohort, Trauma Brain Foundation, Preliminary safety data in brain injured patients with RinoChill device); использование неинвазивных портативных малогабаритных методов гипотермии головного мозга в профилактических целях при оказании скорой и неотложной медицинской помощи (Traumatic Coma Data Bank).

Данное исследование сосредоточено на создании и внедрении в практическую клиническую деятельность метода оказания высококачественной неотложной нейропротективной помощи путем охлаждения стволовых структур головного мозга, которых может применяться как на догоспитальном этапе, так и в специализированных медицинских центрах.

Степень изученности проблемы. Исторически сложилось так, что терапевтическую гипотермию начинали до операций, сопровождавшихся длительной ишемией (Lewis F.J., 1955; Sealy W.C. et al., 1958). Интерес к терапевтической гипотермии вновь возрос в начале 1980-х гг., когда экспериментальные исследования показали преимущества, которые могут быть получены и мягкой гипотермией (32-35°C), нежели умеренной или глубокой, с меньшими осложнениями. В настоящее же время терапевтическая гипотермия переживает ренессанс. Кроме того, с улучшением в отделениях реанимации и интенсивной терапии возможно-

стей контроля/предотвращения негативных эффектов искусственного охлаждения, крупные клинические исследования для различных ситуаций стали реально выполнимыми (Polderman K.H. et al., 2009).

Предполагается, что регионарное охлаждение мозга у больных с черепно-мозговой травмой обладает теми же нейропротекторными преимуществами, что и общая гипотермия при одновременном уменьшении связанных с последней негативных эффектов, а время охлаждения мозга может быть короче, что обеспечивает более раннюю нейропротекцию (Christian E. et al., 2008; Bramlett H.M. et al., 2012; Girisgin A.S. et al., 2015).

В настоящее время доступные методы и приборы для инициации и поддержания терапевтической гипотермии разнообразны и различны по эффективности (Gaither J.V. et al., 2015; Flynn L.M. et al., 2015; Nichol A. et al., 2015; Reis C. et al., 2015).

Поверхностное охлаждение воздухом или жидкостью требует для своей эффективности большой площади кожи пациента, оно сложное и трудоемкое. Внутреннее охлаждение – инвазивное, трудоемкое и дорогое. Внутрисосудистые охлаждающие катетеры еще нуждаются в тщательных исследованиях и склонны к катетер-ассоциированным осложнениям. Искусственное охлаждение очень эффективно, но требует проведения его в специализированных клинических стационарах. Вливание ледяных (4°C) растворов является очень быстрым, эффективным и легко выполнимым методом. Однако, введение большого объема жидкости (тем более изотонической) приводит к отеку и усугублению ишемических процессов головного мозга у больных тяжелой черепно-мозговой травмой. Кроме того, этот метод должен сочетаться с другими методами из-за своей кратковременности.

У человека селективное охлаждение головного мозга до сих пор является нерешенным вопросом. Головной мозг является термически гетерогенным органом. Лицо и поверхность слизистой оболочки носа слишком маленькие по отношению к массе мозга и каротидной сети. Эти ограничения добавляются к короткому времени контакта, в том числе и в области каротидных артерий, где отмечается высокая скорость кровотока. Остаются неизученными оптимальная методика гипотермии мозга и техника неинвазивной регистрации его температуры, длительность гипотермии и особенности согревания, нутритивная поддержка и аналгоседация.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ.

В числе государственных программ по медицине одно из центральных мест занимают работы по черепно-мозговой травме. Работа выполнялась в рамках Государственной научно-технической программы «Охрана здоровья населения на основе совершенствования имеющихся и создания новых методов и технологий в медицине» (2011-2014 гг.) и в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии. Номер Государственной регистрации 01.11.00156.

Цель исследования – оптимизация результатов нейропротекции и лечения тяжелой черепно-мозговой травмы с поражением стволовых структур путем разработки и внедрения в практику метода назофарингеального охлаждения основания головного мозга в комплексе с неинвазивными методами церебральной гипотермии.

Для достижения цели работы были поставлены следующие **задачи исследования**:

изучение и разработка метода неинвазивного охлаждения головного мозга с назофарингеальным охлаждением как основного для защиты стволовых структур головного мозга от ишемии;

разработка и внедрение в клиническую деятельность протокола для осуществления неинвазивного охлаждения головного мозга с назофарингеальным охлаждением;

на основании разработанного протокола определение оптимальных методов, сроков проведения неинвазивного охлаждения головного мозга, характера и особенностей согревания, возможных осложнений и их профилактики;

изучение характера тяжелой черепно-мозговой травмы, частоты поражения стволовых структур головного мозга до проведения неинвазивного охлаждения головного мозга и после него;

в сравнительном аспекте изучение влияния различных методов неинвазивного охлаждения головного мозга на скорость, интенсивность и выраженность снижения температуры головного мозга;

определение характера и степени охлаждения различных структур головного мозга: методом инфракрасной аурикулярной термометрии и микроволновой радиотермометрии коры больших полушарий с термокартированием;

изучение влияния неинвазивного охлаждения головного мозга на свертывающую систему, кислотно-щелочное равновесие и другие параметры гомеостаза, в том числе на уровень лактата и глюкозы крови и спинномозговой жидкости;

изучение функционального состояния стволовых структур головного мозга методом коротколатентных акустически вызванных стволовых потенциалов при осуществлении назофарингеального охлаждения;

изучение частоты развития дрожи и злокачественной гипертермии, как наиболее неблагоприятных факторов проводимого охлаждающего вмешательства, и методов борьбы с ними;

оценка состояния ЛОР-органов больных с тяжелой черепно-мозговой травмой при проведении им назофарингеального охлаждения;

изучение патологоанатомической картины стволовых структур при осуществлении неинвазивного охлаждения головного мозга *in vivo* методом мультислайдного компьютерно-томографического обследования, а также *in vitro* – при помощи посмертного судебно-медицинского послойного микроскопического изучения;

изучение сроков выхода из церебральной комы, продолжительности артериальной гипотензии и искусственной вентиляции легких, сроков пребывания в

отделении реанимации и интенсивной терапии, стационаре и восстановления когнитивных функций при осуществлении неинвазивного охлаждения головного мозга больным тяжелой черепно-мозговой травмой.

Объектом исследований явились госпитализированные в отделения реанимации и интенсивной терапии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и Ташкентской медицинской академии 113 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, в том числе осложненной поражением стволовых структур головного мозга, а также злокачественной гипертермией центрального генеза.

Предметом исследования послужили головной мозг, респираторные и гемодинамические показатели, тимпаническая и подмышечная термометрия, электрокардиограмма, мультислайсная компьютерная томография головного мозга, ликворное давление, акустически вызванные стволовые потенциалы, артериальные и венозные образцы крови и пунктат головного мозга на уровне ствола умерших больных.

Методы исследования. В процессе исследования применены общепринятые клинические, лабораторные, биохимические, компьютерно-томографические, акустические, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан и изучен метод неинвазивного охлаждения головного мозга с назофарингеальным компонентом охлаждения, как основной для защиты стволовых структур головного мозга от ишемии (Патент РУ № IAP 04985, 14.11.2012);

в сравнительном аспекте впервые изучено влияние различных методов неинвазивного охлаждения головного мозга на скорость, интенсивность и выраженность снижения температуры головного мозга;

впервые изучено влияние локального охлаждения головного мозга на свертывающую систему, кислотно-щелочное равновесие и другие параметры гомеостаза;

впервые с помощью различных методов *in vivo* и *in vitro* изучена частота поражения стволовых структур головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме, а также при проведении неинвазивного охлаждения головного мозга пациентам с данной патологией;

на основании разработанного протокола изучены и приведены оптимальные сроки реализации неинвазивного охлаждения головного мозга, характер и особенности согревания, возможные осложнения и их профилактика;

определены сроки выхода из церебральной комы, продолжительности артериальной гипотензии и искусственной вентиляции легких, сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и восстановления когнитивных функций при осуществлении неинвазивного охлаждения головного мозга больным тяжелой черепно-мозговой травмой.

Практические результаты исследования. Разработанный метод неинвазивного охлаждения головного мозга согласно протоколу проведения может применяться не только в специализированных крупных клиниках, но и районных

больницах отдаленных регионов нашей республики, на догоспитальном этапе и в машинах скорой медицинской помощи.

Оптимальным методом проведения неинвазивного охлаждения головного мозга у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, осложненной поражением стволовых структур головного мозга, а также злокачественной гипертермией центрального генеза, является многокомпонентное охлаждение головного мозга путем сочетания назофарингеального охлаждения с охлаждением свода черепа и проекции каротидной бифуркации. Оптимальным методом регистрации температуры головного мозга является инфракрасная аурикулярная термометрия.

Профилактикой возникновения дрожи у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в период проведения неинвазивного охлаждения головного мозга является применение физических (укутывание одеялами, обкладывание грелками) методов; причем факторами, требующих увеличения антидрожевых мероприятий, являются молодой возраст пациентов мужского пола с меньшей степенью угнетения сознания, а также присутствие назофарингеального компонента в комплексе охлаждающих мероприятий.

Осуществление неинвазивного охлаждения головного мозга по представленному протоколу способствует снижению частоты злокачественной гипертермии центрального генеза, укорочению сроков коматозного состояния и восстановления простейших когнитивных функций на 50,7%, снижает сроки пребывания больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в отделении реанимации и интенсивной терапии на 72,8%. Экономический эффект от снижения инвалидности при внедрении данного нового метода лечения при этом составляет 171 944 017, 2 сум/год.

Достоверность полученных результатов обосновывается тем, что включение и исключение пациентов из выборки проводилось в соответствии с общепринятыми критериями. Объективные и субъективные данные, характеризующие состояние пациентов на всех этапах наблюдения, получены с использованием современных методов исследования по стандартным протоколам, методологических подходов и набора методов статистического анализа, прогнозирования, а также их корректное применение позволили обеспечить высокий уровень достоверности.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Изучена охлаждающая способность различных методов неинвазивного охлаждения головного мозга. Предложен протокол проведения неинвазивного охлаждения головного мозга больным с тяжелой черепно-мозговой травмой, осложненной повреждением стволовых структур головного мозга, а также злокачественной гипертермией центрального генеза.

Для реализации неинвазивного охлаждения головного мозга разработан способ охлаждения головного мозга, сочетающий назофарингеальное охлаждение с охлаждением свода черепа и проекции каротидной бифуркации. Такая комбинация позволяет охладить головной мозг на всех уровнях и со всех сторон: назофарингеальное охлаждение затрагивает, в первую очередь, основание мозга,

стволовые структуры, сосредотачивающие жизненно важные центры сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной регуляции, а также гипоталамус с расположенным в нем центром терморегуляции. Охлаждение свода черепа вовлекает в процесс кору больших полушарий, которая является наиболее чувствительной к ишемии и кислородному голоданию. Охлаждение каротидной бифуркации способствует снижению температуры глубоких слоев мозга.

Метод позволяет быть реализованным на любом этапе оказания неотложной помощи, в том числе, и на догоспитальном.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования оформлены в виде патента на изобретение «Способ неинвазивной гипотермии головного мозга» № IAP 04985, 14.11.2012 г. Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан;

способ неинвазивной (назофарингеальной) гипотермии головного мозга внедрен в практическое здравоохранение, а именно в отделения анестезии и реанимации Центрального военного клинического госпиталя и Третьей клиники Ташкентской Медицинской Академии (Заключение №8н/09 от 29.08.2015 г. Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). В результате применения вышеизложенных рекомендаций больным с синдромом острой ишемии головного мозга летальность сократилась на 5,6%, степень инвалидизации – на 21%, количество койко-дней в стационаре уменьшилось в 1,4 раза.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и съездах, из которых 4 зарубежные: 2013 Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society San Diego California (USA, May 4-7, 2013), IV съезд анестезиологов-реаниматологов Узбекистана (Ташкент, 24-25 октября 2013 г.), Sepsis 2013 – International Sepsis Forum Rio de Janeiro (Brazil, 5-6 November, 2013), 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies (Rome, 8-12 September, 2015), III Международный форум «Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения. Регенеративная медицина и новые биосовместимые материалы» (Новосибирск, 24-25 октября 2014 г.), научно-практическая конференция «Дни молодых ученых» (Ташкент, 10-11 апреля 2012 г.), II съезд Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана (Ташкент, 27-28 октября 2011 г.), I-Республиканский Конгресс с международным участием «Человек и лекарство - Узбекистан» (Ташкент, 4-5 апреля 2013 г.), а также на совещании кафедр анестезиологии и реаниматологии (2013-2015 гг.), неврологии, травматологии-ортопедии, военно-полевой хирургии с нейрохирургией Ташкентской Медицинской Академии и интенсивной терапии и анестезиологии в педиатрии Ташкентского Института Усовершенствования Врачей (2015 г.), Проблемной комиссии по хирургии Ташкентской Медицинской Академии (2014 г.), Координационном Совете Ташкентской Медицинской Академии (2014 г.) и Министерства Здравоохранения РУз (2014 г.), заседаниях Ученого Совета Ташкентской Медицинской Академии (2014).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 48 печатных работ, из которых в 6 рецензируемых ВАК Республики Узбекистан

национальных журналах – 9 статей, в 2 зарубежных журналах – 2 статьи, а также 1 патент на изобретение. 27 тезисных докладов представлено в материалах международных научно-практических конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Содержит 200 страниц компьютерного набора, включает 27 таблиц и 54 рисунка. В работе использовано 249 литературных источников, из которых 9 – отечественных, 2 – российских и 238 – дальнего зарубежья.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении отражена актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость. Представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлены **«Современные взгляды и нерешенные проблемы неинвазивных методов охлаждения головного мозга, отдельно рассматриваются анатомо-физиологические предпосылки роли носа в процессе охлаждения головного мозга и центра терморегуляции гипоталамуса».**

Во второй главе отражена **«Общая характеристика клинического материала, методы исследования».**

Материал исследования. Обследованы 113 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 75 лет. Медиана возраста составила 36 лет, мужчин было 99 (87,6%), женщин 14 (12,4%).

Большую часть пациентов составили мужчины трудоспособного возраста от 15 до 50 лет (86 из 113 (76%).

Среди механизмов травмы преобладали падение с высоты роста (32%) и дорожно-транспортные происшествия (21,4%). Высотная травма была причиной у 8,8% пострадавших.

Все больные находились на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи и Ташкентской Медицинской Академии-II в период с октября 2010 по август 2014 гг. Данные всех пациентов были использованы для проведения статистико-эпидемиологического анализа и некоторых исследований, которые оговорены отдельно.

Согласно поставленной цели диссертационной работы для детального анализа в общее число больных были включены пострадавшие с уровнем сознания ≤ 8 баллов по шкале ком Глазго при поступлении или с постепенным нарастанием угнетения после госпитализации, поступившие в клинику позже 6 часов от момента получения травмы, не имеющие выраженные травматические осложнения (например, кровотечение, синкопе) и очевидным/неочевидным летальным исходом в течение первых 2-3 часов с момента поступления в стационар.

Больные были проспективно рандомизированы на две группы. Контрольной осуществлялись наиболее приемлемые и часто используемые приемы неинвазивного охлаждения головного мозга (обкладывание свода черепа хладоэлементами и охлаждение проекции бифуркации сонных артерий). Количество больных в этой группе составило 42 человека, 52 случая в зависимости от сочетания методик неинвазивного охлаждения головного мозга и 62 сеанса охлаждения. Исследуемую группу составили 71 больной с тяжелой черепно-мозговой травмой которым в различных модификациях проводили назофарингеальное охлаждение в 80 случаях и за 100 сеансов.

По критериям ведения и медикаментозного лечения группы были идентичными.

Здесь же приводится разделение больных контрольной группы (n=52) на три подгруппы с целью определения роли каждого компонента охлаждения в общем неинвазивном охлаждении головного мозга (преимущественное охлаждение коры головного мозга, стволовых структур, конвекситальных поверхностей лобной, теменной, височной долей и т.д.): группа С (n=17) – группа больных, которым проводилось неинвазивное охлаждение головного мозга охлаждением свода черепа, гр. В (n=15) – охлаждение каротидной бифуркации, гр. С+В (n=20) – сочетанное охлаждение свода черепа и проекции каротидной бифуркации хладоэлементами.

Методы исследования. Всем больным проводился мониторинг температуры головного мозга (тимпанической), тела (подмышечной), ЭКГ, весь комплекс клинических и биохимических исследований. Методом прижизненной нейровизуализации стволовых структур послужили снимки мультиспектральной компьютерной томографии головного мозга, полученные на аппарате Siemens «Emotion-6» (Германия) или Philips «Brilliance-40» (Амстердам) в спиральном режиме, с шириной среза 3.0 мм с последующей постреконструкцией до 1.0 мм и мультипланарной реконструкцией, а также применением режимов SSD и 3D, определения функционального состояния стволовых структур – коротколатентные акустические вызванные стволовые потенциалы (аппарат «Нейро-Аудио» фирмы Нейросон, Россия). Состояние стволовых структур *in vitro* изучалось с помощью гистологического обследования пунктата головного мозга умерших пациентов (Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Ташкента) на уровне ствола с применением миелиновой окраски (М-окраска), которая позволяет выявить наличие и степень процессов демиелинизации отростков нейрона, и нейрофиламентной окраски (НФ-окраска), определяющая нейрофиламент – структурный белок аксонов, высвобождающийся при их повреждении.

Конечные результаты исследования изучались согласно шкале исходов Глазго, длительности пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, стационаре, продолжительности нестабильной гемодинамики, коматозного состояния и зависимости от аппарата искусственной вентиляции легких, летальности.

Статистическая обработка полученных данных. Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z-критерий (Гланц).

Проведен статистический анализ взаимосвязи факторов риска с вероятностью развития неблагоприятного исхода. Для определения силы и направления связей между причинными и результирующими признаками-откликами применялся метод ранговой корреляции Спирмена для качественных признаков и параметрический коэффициент корреляции Пирсона для количественных признаков. Величину статистического коэффициента $R \leq 0,25$ принимали как слабую корреляцию между признаками, $0,25 < R < 0,75$ – как умеренную корреляцию и $R \geq 0,75$ – как сильную корреляцию.

Последующие четыре главы посвящены собственным исследованиям.

В третьей главе представлен **«Разработанный метод малоинвазивной назофарингеальной гипотермии головного мозга»**, задачей для разработки и создания которого послужило раннее и быстрое достижение умеренной терапевтической гипотермии головного мозга ($32-34^\circ\text{C}$ в наружном слуховом проходе), которая обеспечивает нейропротекцию, в первую очередь, стволовых структур, увеличивая выживаемость и неврологическое восстановление с использованием доступной для любой клиники и на догоспитальном этапе аппаратуры: системы для назофарингеального охлаждения (рис. 1).



Рис. 1. Разработанная методика назофарингеального охлаждения (схематическое изображение)

Основной признак разработанного способа охлаждения головного мозга – назофарингеальное охлаждение с помощью интраназальных объемников (рис. 2), соединенных с наружной системой, где циркуляция в них холодной воды обеспечивается роликовым насосом. Охлаждение воды происходит при помещении наружной системы в морозильную камеру или обкладывании льдом.

Как правило, этот метод должен сочетаться с общеизвестными методами охлаждения свода черепа и проекции каротидных сосудов – хладоэлементами.

Особенностью метода является простота выполнения, портативность и относительная дешевизна, т.к. каждый из составляющих предметов изготовлен из подручных средств. Указанные качества позволяют использовать данный метод на месте происшествия, т.е. в максимально ранние сроки.

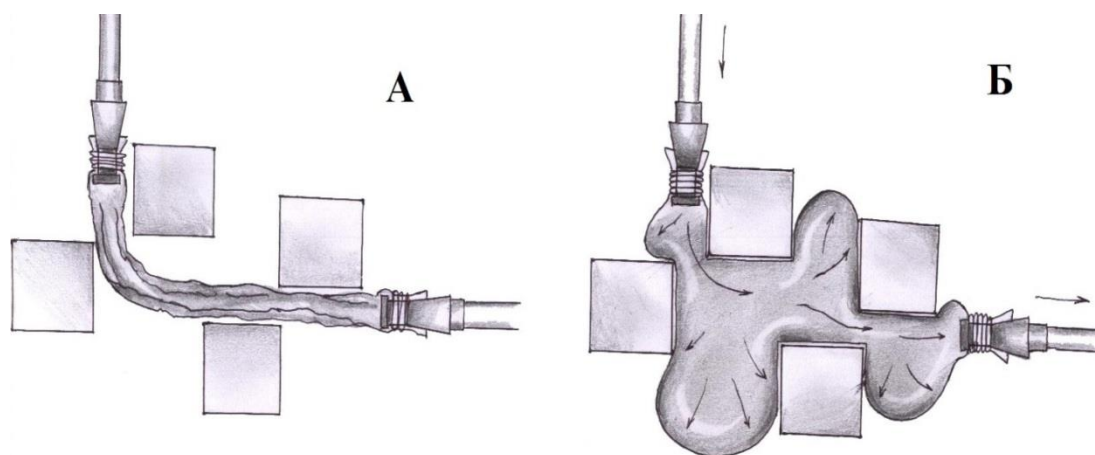


Рис. 2. Интраназальный объемник для назофарингеального охлаждения в нерабочем (А) и заполненном водой (Б) состоянии (схематическое изображение)

Охлаждение проводилось в соответствии со специально разработанным протоколом.

Для купирования общего и двигательного возбуждения и дрожи проводили нейровегетативную блокаду, которая достигалась внутривенной непрерывной инфузией пропофола в дозе 1 мг/кг/ч (дормикума 0,125 мг/кг/ч, тиопентала 2 мг/кг/ч), фентанила (1 мкг/кг/ч) и дроперидола (0,08 мг/кг/ч).

Артериальное давление поддерживалось на необходимом уровне с помощью инфузии норэпинефрина и/или добутамина.

После первого сеанса неинвазивного охлаждения головного мозга мы проводили тщательный осмотр и обследование больного и решали вопрос о необходимости повторного применения гипотермии. При обследовании мы ориентировались на качественный и количественный регресс очаговой и/или общей неврологической недостаточности: повышение уровня сознания, нормализация дыхательных и гемодинамических параметров как следствие уменьшения отека головного мозга, нормализация линейной скорости кровотока в артериальных сосудах головного мозга, уровня внутричерепного давления, электрической активности мозга, состояния стволовых структур.

Если при инициации неинвазивного охлаждения головного мозга температура тела в подмышечной области составляла $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, к местному охлаждению мы добавляли системное (общее): растирание со спиртом, лед на область крупных сосудов, клизма холодной водой $4-15^{\circ}\text{C}$, промывание желудка холодной водой $4-15^{\circ}\text{C}$, парацетамол, внутривенное введение холодных растворов 4°C .

При температуре тела $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$ (в начале или в процессе охлаждения) проводилось системное согревание: укутывание одеялами, обкладывание грелками.

По окончании неинвазивного охлаждения головного мозга согревание – пассивное.

Среди ЛОР-осложнений мы сталкивались с гиперсекрецией слизи слизистой оболочкой носа, которая самопроизвольно купировалась без дополнительных мероприятий в течение недели после окончания назофарингеального охлаждения.

В четвертой главе «Исследуемые показатели обеих групп» проведено разделение исследуемой группы ($n=80$) на четыре подгруппы: группа N ($n=19$) – собственно назофарингеальное охлаждение, гр. N+C ($n=18$) – назофарингеальное охлаждение и охлаждение свода черепа, гр. N+B ($n=18$) – назофарингеальное охлаждение и охлаждение каротидной бифуркации и гр. N+C+B ($n=24$) – многокомпонентное охлаждение сочетанием назофарингеального охлаждения с охлаждением свода черепа и проекции каротидной бифуркации холодоэлементами.

Клиническая и демографическая характеристика пациентов всех случаев неинвазивного охлаждения головного мозга с очевидностью показывает, что характер травмы и клиническое состояние больных исследуемой группы были тяжелее контрольной.

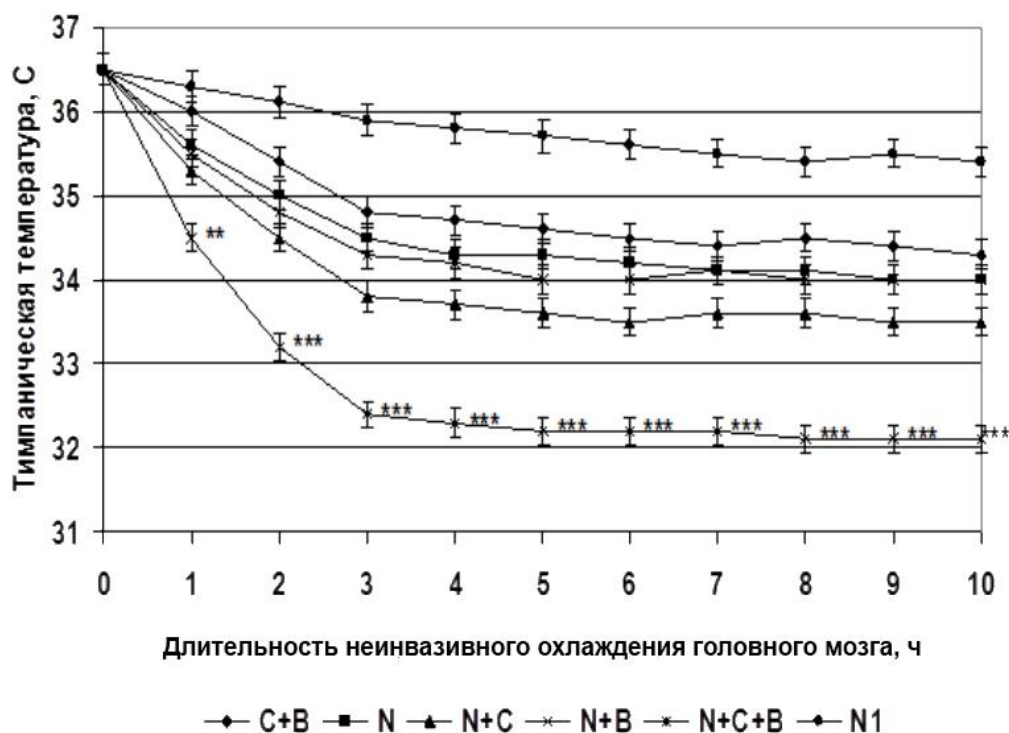
Приводим результаты мониторинга тимпанической температуры в каждой из подгрупп контрольной и исследуемой групп.

В группах назофарингеального охлаждения (N, N+C+B) происходило статистически значимое снижение температуры мозга после начала охлаждения холодной водой, циркулирующей в интраназальных катетерах, в остальных группах (C, B, C+B, N+C, N+B) отмечалась тенденция к ее снижению. Охлаждение вызывало уменьшение температуры мозга в условиях нормального кровообращения.

В процессе неинвазивного охлаждения головного мозга температура в наружном слуховом проходе снижалась значительно быстрее, чем в подмышечной области, показывая разницу $3,1^{\circ}\text{C}$. Этот градиент скорости развития местного и общего охлаждения составляет одно из основных клинических достоинств локальной гипотермии.

В группах назофарингеального охлаждения температура мозга быстро снижалась на $0,81 \pm 0,07^{\circ}\text{C/ч}$ в первые 2-3 ч неинвазивного охлаждения головного мозга. Это имеет большое практическое значение в скорости наступления нейропротекции, т.к. в контрольных группах для достижения терапевтических значений гипотермии головного мозга требовалось около 8-10 ч (рис. 3).

За быстрой реакцией, которая особенно примечательна в многокомпонентной группе N+C+B, следовала медленная.



**Рис. 3. Скорость и интенсивность изменения тимпанической температуры в группе С+V (контроля) и в группах назофарингеального охлаждения: N, N+C, N+V и N+C+V. Различия относительно данных контрольной группы (С+V) значимы:
** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$**

Первый этап охлаждения можно объяснить несколькими механизмами. Местный контакт с холодными интраназальными баллонами индуцирует начало развития процессов теплообмена в их непосредственной близости. Нижняя лобная доля, гипоталамус и задние отделы стволовых структур мозга первыми подвергались охлаждению.

Однако, присутствие нормального кровообращения «рассеивало» эффект и охлаждение всего мозга. Похоже, что присутствие нормальной циркуляции имеет двухстороннее воздействие на охлаждение: во-первых, дополнительное распространение эффекта к мозгу от тела, во-вторых, распределение охлажденной крови к телу, которое делает дальнейшее охлаждение мозга зависимым от охлаждения тела. На этом этапе скорость охлаждения замедляется, а температура мозга и тела продолжают снижаться параллельно. Эта вторая фаза, вероятно, является результатом теплового равновесия, где отдача и производство тепла почти равны. Подмышечные температурные датчики подтверждали быстрый возврат охлажденной крови из полости носа в системный кровоток у пациентов исследуемой группы.

Из представленных графиков видно, что в гр. N+C+V отмечалось наибольшее сокращение температуры мозга – на $4,3 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Т.е., применяясь в сочетании с неинвазивными методами краниocereбральной гипотермии, назофарингеальное охлаждение усиливает охлаждающий эффект и вносит значительный вклад.

Эта закономерность, обусловленная влиянием последствий ишемии, гипоксии на механизмы терморегуляции, имеет важное практическое значение, т.к. уровень общей гипотермии служит немаловажным ориентиром при проведении неинвазивного охлаждения головного мозга.

Возможно, именно поэтому в гр. N+C+V отмечались статистически достоверные изменения тимпанической и подмышечной температуры, в гр. N тимпаническая температура, т.к. расположенный в непосредственной близости с центром терморегуляции назофарингеальный компонент делает результаты гипотермических манипуляций более предсказуемыми, нежели в других группах.

В пятой главе изучены **«Основные показатели компонентов гомеостаза у пациентов контрольной и исследуемой групп при осуществлении неинвазивного охлаждения головного мозга».**

В шестой – приводится их сравнительная характеристика и обсуждение.

Назофарингеальное охлаждение с применением холодной воды, циркулирующей в интраназальных объемниках в сочетании с адекватной нейровегетативной блокадой у больных тяжелой черепно-мозговой травмой и в присутствии нормального кровообращения, привело к нормализации исходно патологических гемодинамических показателей.

Между средним артериальным давлением и тяжестью состояния больных черепно-мозговой травмой имелась непосредственная зависимость: случаи критической гипотензии преобладали в исследуемой группе, в которой отмечалось и большее количество случаев поражения стволовых структур. Уровень среднего артериального давления довольно точно отражает тяжесть состояния больных и, следовательно, может служить одним из критериев при проведении реанимации.

После неинвазивного охлаждения головного мозга на фоне проводимой корригирующей терапии количество случаев критической гипотензии сократилось до 35 и 10% в контрольной и исследуемой группах соответственно, что отчасти связано с воздействием назофарингеального охлаждения на продолговатый мозг с находящимся в нем центром сосудистой регуляции.

Брадисистолия отмечена у 17 больных контрольной группы (исходно она отмечалась у одного), хотя такого явления не отмечено в исследуемой группе, несмотря на преобладание случаев поражения стволовых структур в последней. Вероятнее всего это связано с назофарингеальным охлаждением, которое воздействует на стволовые структуры головного мозга с находящимся в них центром сосудистой регуляции.

SpO₂ повышалась до нормальных значений в обеих группах, но особенно выражено – в исследуемой, что, можно полагать, обусловлено воздействием назофарингеального охлаждения на дыхательный центр продолговатого мозга, а также нейровегетативной блокадой.

Давление спинномозговой жидкости свидетельствовало о повышенном внутричерепном давлении в обеих группах: 31,35±5,36 мм.рт.ст. и 30,3±6,67 в исследуемой и контрольной соответственно. Под влиянием неинвазивного охлаждения головного мозга вследствие уменьшения отека мозга оно составляло в них 24,95±7,7 и 26,82±7,53 мм.рт.ст. В группах назофарингеального охлаждения

давление спинномозговой жидкости снижалось более интенсивно, несмотря на несколько бóльшие значения до неинвазивного охлаждения головного мозга по сравнению с контрольной группой. Описываемый результат имеет значительное практическое значение, т.к. большинство исследований локального охлаждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме свидетельствуют о его противоречивом влиянии на давление спинномозговой жидкости (Fleminger S., 2012; Forte L.V. et al., 2009; Harrison D.A. et al., 2013).

Динамика давления спинномозговой жидкости соответствовала значениям церебрального перфузионного давления: под влиянием неинвазивного охлаждения головного мозга наблюдалось его повышение с $61,26 \pm 16,19$ до $72,16 \pm 12,37$ мм.рт.ст. в исследуемой группе и с $59,74 \pm 17,18$ до $70,61 \pm 10,64$ мм.рт.ст. – в контрольной.

В контрольной и исследуемой группах неинвазивное охлаждение головного мозга приводило к сдвигу рН артериальной крови вправо, т.е. в сторону умеренного алкалоза. Отрицательные значения буферных оснований становились положительными как в артериальной крови в контрольной группе, так и артериальной и венозной – в исследуемой, переходя из состояния дефицита и повышенного образования для предотвращения ацидемических явлений в состояние достатка и сниженной продукции. Этот факт свидетельствует о том, что в процессе неинвазивного охлаждения головного мозга происходит торможение процессов образования ионов водорода вследствие снижения интенсивности метаболических процессов, редуцируется коэффициент кислородной доступности. Снижение метаболизма связано с уменьшением продукции CO_2 , что приводит к респираторному алкалозу *in vivo*, когда у охлажденных пациентов минутная вентиляция не изменена, несмотря на факт, что газы артериальной крови, измеренные при комнатной температуре и нескорректированные для температуры тела, показывают нормальный уровень рН (Mayer S.A. et al., 2005).

Лактат до неинвазивного охлаждения головного мозга определялся повышенным в плазме артериальной, венозной крови и, особенно, в спинномозговой жидкости, что свидетельствовало о выраженных ишемических и гипоксических процессах. После неинвазивного охлаждения головного мозга наблюдалось его снижение в обеих группах и до нормальных значений – в исследуемой, причем, особенно выражено – в многокомпонентной гр. N+C+V.

Показатель содержания глюкозы находился на уровне верхней границы нормы в контрольной группе и несколько превышал ее – в исследуемой. После неинвазивного охлаждения головного мозга уровень глюкозы повышался в обеих группах, особенно выражено – в исследуемой. Такое повышение, вероятно, было связано с тем, что при снижении уровня обменных процессов в состоянии гипотермии требуется значительно меньшее количество энергии. В исследуемой же группе снижение температуры, а, следовательно, обменных процессов было выражено сильнее.

В обеих группах относительная гипергликемия не требовала медикаментозной коррекции.

В нашем исследовании мы придерживались целевого уровня глюкозы сыворотки крови от 6,1 до 8,3 ммоль/л (от 110 до 150 мг/дл) (Avakov V.E. et al., 2014; McClave S.A., 2009; Heyland D.K. et al., 2015).

Антидрожевая терапия проводилась внутривенной продленной нейровегетативной блокадой – введением фентанила, пропофола (дормикума, тиопентала) и дроперидола в указанных выше дозировках через дозатор. Она оказалась эффективной у подавляющего количества пациентов – у 92%. Такая дозировка обеспечивала адекватную нейровегетативную блокаду, подавляя деятельность центра терморегуляции. Неинвазивное охлаждение головного мозга не требовало сверхседации и миорелаксации в отличие от общей гипотермии (Yenari M.A. et al., 2010), при которой, согласно протоколу, необходимо введение 25 мг/ч фентанила и 50-75 мг/кг/ч пропофола, что превышает используемые нами дозировки в 50-75 раз (Badjatia N, 2009).

В работе распознавание дрожи проводилось с помощью четырехбалльной прикроватной шкалы оценки дрожи (Badjatia N. et al, 2008). Факторами, требующих увеличения антидрожевых мероприятий, явились: молодые пациенты мужского пола с меньшей степенью угнетения сознания, а также присутствие назофарингеального охлаждения в комплексе охлаждающих мероприятий. Их уровень дрожи по прикроватной шкале оценки дрожи составил 2 балла. Этим больным не применялись какие-либо медикаментозные средства борьбы с дрожью, как при общей терапевтической гипотермии; мы ограничились лишь физическими методами (укутывание, грелки).

Мониторинг коротколатентных акустически вызванных стволовых потенциалов до неинвазивного охлаждения головного мозга выявил наличие функциональных изменений в слуховых проводниках головного мозга у всех обследуемых пациентов (58% случаев контрольной группы и 53% – исследуемой). Наиболее частыми из них явились увеличение межпиковых интервалов на разных уровнях ствола, изменение формы пиков. Чаще регистрировалось удлинение проводимости в нижней трети ствола, реже – в средней его трети.

После неинвазивного охлаждения головного мозга изменения коротколатентных акустически вызванных стволовых потенциалов нарастали у пациентов контрольной группы, что свидетельствовало об усугублении патофизиологических процессов в стволовых структурах вследствие усугубления отека, ишемии; у больных исследуемой группы патологически высокие значения показателей коротколатентных акустически вызванных стволовых потенциалов возвращались к значениям физиологической нормы. Такая динамика в последней расценивалась нами как результат положительного влияния назофарингеального охлаждения на стволовые структуры, приводя к уменьшению выраженности отека, ишемии и относительной нормализации их функциональной деятельности.

В связи с тем, что проведенные исследования мультиспектральной компьютерной томографии и коротколатентных акустически вызванных стволовых потенциалов оказались недостаточно информативными и специфичными, для уточнения характера и частоты изменений в стволовых структурах у больных тяже-

лой черепно-мозговой травмой с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы при использовании общепринятых методик охлаждения головного мозга и назофарингеального охлаждения мы проводили сопоставление результатов гистологических и ультраструктурных исследований. У пациентов, умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы, реанимацию которых проводили без применения назофарингеального охлаждения, в стволовых структурах отмечались явления, свидетельствовавшие о необратимом повреждении нейронов (резкое набухание с растворением хроматофильного вещества, пикноз и лизис ядер, деструкция ядерных и клеточных мембран). Схожие изменения были обнаружены и другими авторами в исследованиях, сосредоточившихся на изучении гистопатологических аутопсийных данных пациентов (Shintani Y. et al., 2010), умерших от травмы ствола мозга, а также в эксперименте на крысах (Rongchao S. et al., 2012; Cao T. et al., 2012).

На препаратах, полученных у больных, умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы после реанимации с применением назофарингеального охлаждения, гистологические изменения в стволовых структурах не носили деструктивного характера: в нейронах отсутствовали повреждения клеточной и ядерной оболочек, признаков деструкции волокнистых структур не отмечено.

Под влиянием назофарингеального охлаждения развитие постгипоксических и постишемических нарушений в тканях мозга уменьшается не менее чем на 20%, в оставшихся случаях – нивелируется, не достигая стадии деструктивных изменений.

В наших исследованиях терапия начиналась рано, что обусловлено в настоящее время развитием оснащенности отделения реанимации и интенсивной терапии. Неинвазивное охлаждение головного мозга начинали в течение первых 1-3 ч после поступления в стационар. Это время было необходимо для лабораторной, клинической и инструментальной оценки тяжести состояния больного и, тем самым, необходимости проведения неинвазивного охлаждения головного мозга, соответствующей подготовки к терапии и транспортировки до отделения реанимации и интенсивной терапии.

В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой предварительные результаты позволяют предполагать, что общая гипотермия может давать больше шансов на снижение смертности, если целевая температура тела поддерживается более 48 часов (Brain Trauma Foundation, 2007). Однако, данное положение относится к уровню рекомендаций III и еще нуждается в дальнейших исследованиях. В нашем исследовании один сеанс локальной гипотермии головного мозга мы проводили на протяжении $18,3 \pm 1,4$ ч в контрольной группе и $15,2 \pm 0,4$ – в исследуемой. В течение остальных 6-8 ч уровень тимпанической температуры, как было нами показано, остается в пределах терапевтических значений гипотермии.

Необходимо остановиться и на сроках, проведенных больными с тяжелой черепно-мозговой травмой в отделении реанимации и интенсивной терапии, стационаре, продолжительности нестабильной гемодинамики у них и нахождения

на аппарате искусственной вентиляции легких и др. важных показателях адекватности проводимого неинвазивного охлаждения головного мозга (табл.).

Таблица

Количество койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии, стационаре, сроки нестабильной гемодинамики, зависимости от аппарата искусственной вентиляции легких и коматозного состояния, исход заболевания при выписке

Показатель	Контрольная группа (n=42)		Группа назофарингеального охлаждения (n=71)		P
	абс	%	абс	%	
Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, ч	374,4±48,6		272,6±36,8		<0,001
Пребывание в стационаре, ч	699,4±119		496,7±93,7		<0,01
Продолжительность нестабильной гемодинамики, ч	172,6±20,9		102,8±18		<0,001
Продолжительность респираторных расстройств, ч	287,9±7,4		212,8±24,5		<0,001
Продолжительность коматозного состояния, ч	238,2±48,7		120,9±19,2		<0,001
Шкала исходов Глазго (б.)	3,8±0,3		4,7±0,3		<0,05
Летальность, %	абс	%	абс	%	
	13	30,95	18	25,35	<0,05

Используя эти данные, мы смогли спроектировать экономическую модель эффективности от применения назофарингеального охлаждения больным с тяжелым поражением головного мозга при черепно-мозговой травме. Конечно же, основным преимуществом использования назофарингеального охлаждения при черепно-мозговой травме должно стать уменьшение инвалидности пациента на протяжении всей его жизни и повышение ее качества (Darnoux E., 2011; Dowling S. et al., 2010).

Уровень летальности в контрольной группе нашего исследования сопоставим с таковым в работе Акмалова А.С. (Акмалов А.С., 2006), показавшем наиболее низкий уровень летальности у больных с гиперемией головного мозга на фоне наружной гипотермии и нормовентиляции – 33,3%, по сравнению со спазмом мозговых сосудов, где летальность составила 36%, и гипоперфузией мозга с показателем летальности 66,7% (Акмалов А.С., 2006; McMillan T.M. et al., 2011).

Снижения уровня летальности при увеличении продолжительности неинвазивного охлаждения головного мозга как в контрольной, так и исследуемой группе, не отмечено. Сравнение проводилось между длительностью неинвазивного охлаждения головного мозга 33,5±0,9 и 68,3±4,1 ч. В первом случае умерло 7 и 9 (14,16%) пациентов в контрольной и исследуемой группах соответственно, во втором – 6 и 9 (13,27%). Это подтверждает наше предположение о том, что

оптимальной общей продолжительностью неинвазивного охлаждения головного мозга может служить $33,5 \pm 0,9$ ч с возможностью небольшого (6-8-часового) перерыва для полного пробуждения больного, оценки неврологического статуса, проведения необходимых лабораторно-инструментальных исследований и решения вопроса о повторном неинвазивном охлаждении головного мозга.

У больных тяжелой черепно-мозговой травмой с вовлечением в патологический процесс стволовых структур в контрольной группе летальность составила 63,64%, в исследуемой – 59,09%, без вовлечения – 19,35 и 10,20% соответственно. Т.е. в подавляющем большинстве она обусловлена случаями с повреждением стволовых структур в обеих группах.

Анализ степени влияния факторов показал, что к факторам, показавшим наиболее сильную корреляционную взаимосвязь с неблагоприятным исходом лечения неинвазивным охлаждением головного мозга, относятся клинические признаки острого дислокационного синдрома – степень бодрствования перед операцией, нарушения мышечного тонуса и признаки дислокационного синдрома на мультиспектральной компьютерной томографии – выраженная компрессия базальных цистерн мозга. Высокозначимым признаком было кровоизлияние в ствол мозга, свидетельствующее о значительной степени первичного повреждения мозга.

Определение ранних предикторов неблагоприятного прогноза у больных тяжелой черепно-мозговой травмой позволяет выявить пациентов с высоким неблагоприятным исходом заболевания, провести профилактику осложнений, оптимизацию лечения, а также показания для неинвазивного охлаждения головного мозга. Этим мы стараемся указать на необходимость повышенного внимания к методическим аспектам, особенно на этапе освоения метода, с тем, чтобы технические погрешности не дискредитировали его терапевтическую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение широко используемых методов неинвазивного охлаждения головного мозга у больных тяжелой черепно-мозговой травмой не вызывает статистически значимого снижения температуры головного мозга и тела, наблюдается лишь тенденция к уменьшению, при которой температурный градиент мозг-тело не превышает $1,4^{\circ}\text{C}$. микроволновая радиотермометрия показывает крайне неравномерное распределение охлаждения различных отделов головного мозга. Стволовые отделы мозга практически не охлаждаются.

2. Назофарингеальное охлаждение в комплексе с простейшими методами краниocereбральной гипотермии приводит к достоверному снижению температуры головного мозга, а температуры тела – только в многокомпонентной гр. N+C+V, при котором температурный градиент мозг-тело достигает $3,1^{\circ}\text{C}$. В большей степени, нежели при использовании широко распространенных мето-

дов охлаждения, происходит восстановление даже глубоко нарушенных гемодинамических и респираторных показателей. Электролитные показатели остаются в пределах нормы.

3. Добавление назофарингеального компонента к комплексу неинвазивных охлаждающих мероприятий способствует купированию всех случаев исходной злокачественной гипертермии (36,7%), в то время как ее количество в контрольной группе, наоборот, увеличивается с 30,3 до 50%. Данный факт имеет большое клиническое значение, т.к. известно, что гипертермия является фатальной для нейрона.

4. Под влиянием назофарингеального охлаждения развитие постгипоксических и постишемических нарушений в тканях ствола мозга уменьшается не менее чем на 20%, в оставшихся случаях – нивелируется, не достигая стадии деструктивных изменений: процессов демиелинизации отростков нейрона и разрушения структурного нейрофиламентного белка.

5. Нарушения ЭКГ, характерные для гипоксии миокарда, при осуществлении назофарингеального охлаждения купируются в 9,6 раз чаще, нежели при использовании общепринятых методик неинвазивного охлаждения головного мозга. Назофарингеальное охлаждение в комплексе охлаждающих мероприятий положительно влияет на стволовые структуры головного мозга, купируя брадисистолию и не приводя к таким нарушениям, как экстрасистолия и фибрилляция сердца, характерные для терапевтической гипотермии.

6. Выраженность и интенсивность снижения температуры головного мозга, вызванные неинвазивным охлаждением головного мозга, прямо пропорциональны степени тяжести ишемического повреждения головного мозга, угнетению сознания, характеру неврологических нарушений, скорости циркуляции жидкости в системе и обратно пропорциональны температуре воды в ней, обширности нарушения целостности черепной коробки (трепанация).

7. Уровень лактата особенно выраженно нормализовался в группах назофарингеального охлаждения, даже при его высоких исходных значениях.

8. При назофарингеальном охлаждении глюкоза крови умеренно повышается вследствие снижения уровня обменных процессов в состоянии гипотермии, при котором требуется значительно меньшее количество энергии. Поэтому необходим тщательный контроль сахара, особенно при назначении парентерального питания.

9. Гипопродукция буферных оснований в группе назофарингеального охлаждения не носит патологического характера, она отражает основной компонент механизма лечебного влияния неинвазивного охлаждения головного мозга – снижение потребления кислорода клетками, значительно повышающее их толерантность к повреждающему действию ишемии и гипоксии. Для предупреждения его дальнейшего развития необходимо корректировать параметры искусственной вентиляции легких, изменяя такие показатели, как частота дыхательных движений и содержание кислорода в подаваемой дыхательной смеси.

10. Среди прижизненных методов нейровизуализации стволовых структур головного мозга при осуществлении неинвазивного охлаждения головного

мозга коротколатентные акустически вызванные стволовые потенциалы оказались ближе к результатам морфологических исследований в то время, как мультиспектральная компьютерная томография является малоспецифичной.

11. Прикроватная шкала оценки дрожи оказывается достоверной в оценке дрожи при проведении локального охлаждения головного мозга. В исследуемой группе дрожь отмечается в единичных случаях у лиц мужского пола с меньшей степенью угнетения сознания. Купируется физическими методами согревания (укутывание в одеяла, обкладывание грелками).

12. Ринорея, возникающая после неинвазивного охлаждения головного мозга в 90% назофарингеального охлаждения длительностью $33,5 \pm 0,9$ ч, полностью ликвидируется самостоятельно спустя 7 дней после прекращения охлаждения. Со стороны же слуховых проходов и тимпанической мембраны не отмечено патологических изменений после неинвазивного охлаждения головного мозга.

13. Оптимальной общей продолжительностью неинвазивного охлаждения головного мозга является $33,5 \pm 0,9$ ч с возможностью небольшого (6-8-часового) перерыва для полного пробуждения больного, оценки неврологического статуса, проведения необходимых лабораторно-инструментальных исследований и решения вопроса о повторном неинвазивном охлаждении головного мозга.

14. При назофарингеальном охлаждении сокращаются сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, стационаре в 1,4 раза быстрее, нежели при охлаждении общепринятыми методиками, продолжительности нестабильной гемодинамики – 1,7, зависимости от искусственной вентиляции легких – 1,3, коматозного состояния – в 2 раза. Исход заболевания при выписке из стационара наиболее благоприятный в группах назофарингеального охлаждения – 4,7 б по шкале исходов Глазго против 3,8 б – в группах охлаждения головного мозга широко распространенными способами.

15. Летальность составляет 25,35 и 30,95% соответственно, в то время как без гипотермических вмешательств данные литературы показывают летальность 35-71%.

**SCIENTIFIC COUNCIL on AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE
of DOCTOR of SCIENCES 16.07.2013.Tib.17.01 of
the TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SHAKHOVA IRINA ALEKSANDROVNA

**NASOPHARYNGEAL COMPONENT IN THE COMPLEX
OF LOCAL NON-INVASIVE BRAIN HYPOTHERMIA
AT TRAUMATIC BRAIN INJURY**

**14.00.37 - Anesthesiology and Resuscitation
(Medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent - 2015

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number №30.09.2014/B2014.3-4.Tib.307.

Doctoral dissertation was carried out at Tashkent Medical Academy.

Abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English) on the web page of scientific council (www.tma.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

The scientific expert: **Avakov Vyacheslav Ervandovich**
MD, Professor

Official opponents: **Myung Ha Yoon**
MD, Professor

Makhkamov Kozim Ergashevich
MD

Satvaldieva Elmira Abdusamatovna
MD, Professor

Lead agency: **Inje University (Southern Korean Republic)**

Defense will take place " ____ " _____ 2015, at ____ hours at the meeting of the Scientific Council 16.07.2013.Tib.17.01 at the Tashkent Medical Academy (address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farobiy str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Doctoral dissertation can be found in the Information Resource Center (registered number is ____).

Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farobiy str., 2. Tel.: (+99871) 150-78-25.

Abstract of doctoral thesis was sent on « ____ » _____ 2015 year
(Distribution protocol ____ on « ____ » _____ 2015 year)

Sh.I.Karimov
Chairman of Scientific Council for the award of
doctoral degree, of Doctor of Science of the Republic of
Uzbekistan, M.D., Professor, Academician

R. D. Sunnatov
Scientific Secretary of Scientific Council for the award
of doctoral degree, Doctor of Medicine, Dosent

T.S.Agzamkhodjaev
Chairman of Scientific Seminar of the Scientific Council for the
award of doctoral degree, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (Annotation of the doctoral thesis)

Topicality and demand of the subject of dissertation. Traumatic brain injury is the global socio-economic and critical public health problem. In Uzbekistan, it is one of the leading causes of death, especially among the young population⁹, and long-term disability in survivors¹⁰. Brainstem damage at traumatic brain injury occupies 81% by histological study in vitro. 66% of these injuries are result of unfavorable outcome (death, severe disability).

Primary brain damage at severe traumatic brain injury presented in a form of mechanical injury of neurons, axons, glial cells and blood vessels due to expansion rupture, stretching, taking place at the time of injury. These processes make a path for the secondary pathophysiological cascade which includes biochemical, metabolic and physiological changes in a form of progressive depression, ion imbalance, excitatory neurotransmitter release, mitochondrial dysfunction, inflammatory and immune processes activation¹¹.

In this dynamic time-sensitive context hypothermia has a protective effect on the various pathological processes. It is a new multipotential neuroprotective strategy for traumatic brain injury treatment¹².

Local brain cooling clinical studies, which would have a few complications and could increase the neuroprotection effectiveness of brainstem damage at traumatic brain injury, do not exist in accessible literature. Methods that could be used in the peripheral hospitals, prehospital (ambulance) do not exist, too.

Brain termomapping during head hypothermia by cooling helmets and collars indicate unevenness and brainstem cooling absence.

Scientific and research work realized in the framework of the tasks referred in the judgment of the President of the Republic of Uzbekistan "About of measures on further intensification of health system reformation" (28.11.2011 №1652), i.e. accessibility and high-quality health care safeguarding for the population in compliance with modern requirements and standards. In this regard, the need to creation of primary neuroprotection methods in patients with severe traumatic brain injury is one of the important criteria of the dissertation's theme actuality.

Conformity of research to priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan. The limitation of existing scheme of traumatic brain injury treatment, the lack of common approaches to therapy, as well as the optimal method of craniocerebral hypothermia, which would be necessary in the most sensitive to ischemia time period - the period of the therapeutic window, indicate about necessity and reasonability of the most effective, safe, affordable and achievable method creation for treating patients.

This research work covers the creation, development and implementation in clinical practice qualitatively new method of non-invasive brain cooling in patients with

⁹ Kariev G.M. et al., 2000; Akmalov A.S. et al., 2003; Avakov V.E. et al., 2015; Sabirov D .M., et al., 2011; Kuldashev K.A., 2012

¹⁰ Kariev G.M. et al., 2014; Kuldashev K.A., 2012

¹¹ Chen L. et al., 2015; Schwarzmaier S.M. et al., 2014; Yu C. et al., 2015

¹² Kabadi V.S. et al., 2014

severe traumatic brain injury complicated brainstem damage, as well as malignant hyperthermia central origin. The method could be realized in the rural health units, pre-hospital and ambulances.

Review of international scientific researches on the subject of dissertation.

Research in the field of neuroprotection and optimization of the treatment of severe traumatic brain injury with brainstem damage by development and implementation into practice noninvasive craniocerebral hypothermia with nasopharyngeal cooling are carried out in such scientific centers and higher educational institutions as Kings National Hospital & Medical Centre of Pain from London (Great Britain), National University of Singapur, National Centre of Oncology (South Korea), Medical Centre of University Pittsburg (USA), the General Hospital of Massachusetts (USA), Fraiburgs University Clinics (Germany), Interdisciplinary pain clinic (Germany) Clinic of the University of Uppsala (Sweden), medical centers and clinics pain Assuta (Israel).

Achieved important practical and theoretical research for improve the effectiveness of non-invasive methods of brain cooling, including: the creation of a non-invasive method of brain base using the nebulizer cooling through the nasal meatuses (Preliminary safety data in brain injured patients with RinoChill device); determining clinical efficacy, complications and outcome of treatment of general hypothermia of the human body (UK four-centre study, European Brain Injury Consortium core data survey, Prospective Observational Cohort Neurotrauma (POCON), Austrian severe traumatic brain injury study), as well as the infusion of cold solutions at traumatic brain injuries (Italian intensive care unit cohort, Trauma Brain Foundation, Preliminary safety data in brain injured patients with RinoChill device); the use of non-invasive methods of small portable brain hypothermia in a preventive measure in the provision of emergency medical aid (Traumatic Coma Data Bank).

This study focused on the creation and implementation in a practical clinical activity of the method of providing high-quality emergency care by neuroprotective cooling structures of the brainstem, which can be used both pre-hospital and in specialized medical centers.

Degree of study of problem. Historically, therapeutic hypothermia has been used at operations accompanied prolonged ischemia (Lewis F.J., 1955; Sealy W.C. et al., 1958). Interest to therapeutic hypothermia increases again in the early 1980s, when experimental studies showed the moderate and mild hypothermia (32-35 ° C) benefits with a small complication. At present, therapeutic hypothermia has a renaissance. In addition, possibility of control and / or prevent negative effects of artificial cooling had improved in the intensive care units, so large clinical trials became realizable for different situations (Polderman K.H. et al., 2009).

It is assumed that a regional brain cooling in patients with traumatic brain injury has the same neuroprotective advantages as the general hypothermia. But local cooling has a big complication and provides early neuroprotection (Christian E. et al., 2008; Bramlett H.M. et al., 2012; Girisgin A.S. et al., 2015).

Currently available methods and tools for therapeutic hypothermia initiation and maintenance are various and efficacious (Gaither J.B. et al., 2015; Flynn L.M. et al., 2015; Nichol A. et al., 2015; Reis C. et al., 2015).

Surface air or liquid cooling requires patient's large skin area. It is difficult and laborious. Internal cooling is invasive, laborious and expensive. Intravascular cooling catheters are still need careful research and are inclined to catheter-associated complications. Artificial cooling is very effective, but it requires implementation in a specialized clinical hospitals. Ice solution (4 ° C) infusion is a very fast, effective and easy method. However, the introduction of a large volume of fluid (especially isotonic) leads to swelling and ischemic processes aggravation at traumatic brain injury. Furthermore, this method must be combined with other methods because short duration.

In humans, the selective brain cooling is still an unresolved question. The brain is thermally heterogeneous organ. The face and nasal mucosa is small relative to the brain weight and carotid vasculature. The flow blow speed in the carotid artery is high, so time contact with cooling component is very short. Optimal brain hypothermia methodique, non-invasive temperature registration technique, hypothermia duration, rewarming characteristics, nutritional support and analgosedation remain uncertain.

Connection of dissertational research with the plans of scientific-research works.

Among the government medical programs a central place occupied the work of traumatic brain injury. The work was met in compliance with the State Scientific and Technical Program "Protection of human health based on the improvement of existing method and creation of new technologies in medicine" in accordance with the research works plan of Tashkent Medical Academy (№ of State Registration is 01.11.00156, 2011-2014).

The aim of the research – is optimization of the results of neuroprotection and treatment of severe traumatic brain injury with brainstem damage by creation and implementation of nasopharyngeal cooling method in the complex of non-invasive craniocerebral hypothermia.

Research objectives was:

study and development method of non-invasive brain cooling with nasopharyngeal cooling as the main to protect the brainstem from ischemia;

development and implementation nasopharyngeal cooling protocol in clinical activities;

on the basis of developed protocol determination optimal method and timing of non-invasive brain cooling, nature and characteristics of warming, nature and prevention of possible complications;

study the nature of severe traumatic brain injury, brainstem damage frequency before and after the non-invasive brain cooling;

comparative study the aspect of the influence of various non-invasive brain cooling methods on the speed, intensity and severity of brain temperature lowering;

determination the nature and degree of cooling of the various brain structures by infrared auricular thermometer and microwave radiothermometry of the cerebral cortex with thermomapping;

study the effect of non-invasive brain cooling on the coagulation system, ABB and other parameters of homeostasis, including lactate and glucose in blood and cerebrospinal fluid;

study of the functional state of brainstem by short-latent acoustically evoked brainstem potentials method during non-invasive brain cooling;

examination of the incidence of malignant hyperthermia and shivering as the most unfavorable factors of non-invasive brain cooling;

valuation of otorhinolaryngology organ's state in patients with severe traumatic brain injury during nasopharyngeal cooling;

pathologicoanatomic study of brainstem during non-invasive brain cooling by multislice computed tomography and microscopic examinations;

during non-invasive brain cooling at patients with severe traumatic brain injury the study of the timing of way out of cerebral coma, hypotension and mechanical ventilation duration, the length of stay in the intensive care units, hospital and rehabilitation of cognitive functions.

Objects of the study were 113 patients with severe traumatic brain injury, including complicated brainstem damage and malignant hyperthermia central origin. Patients were hospitalized in the intensive care unit of the Republican Research Center of Emergency Medicine and the Second clinic of the Tashkent Medical Academy from 2010 to 2014.

Subjects of the research were brain, respiratory and hemodynamic parameters, tympanic and axillary thermometry, electrocardiogram, multislice computed tomography of the brain, cerebrospinal fluid pressure, short-latent acoustically evoked brainstem potentials, arterial and venous blood samples and brainstem punctate of patients who died.

Research methods. Clinical, laboratory, biochemical, computed tomography, acoustic, morphological and statistical methods are used during research.

Scientific novelty of the dissertation research is the following:

method of non-invasive brain cooling with nasopharyngeal cooling as the main for brainstem protection from ischemia was studied and developed for the first time (Patent of the Republic of Uzbekistan №IAP 04985, 14.11.2012);

influence of various non-invasive brain cooling methods on the speed, intensity and severity of brain temperature lowering was studied for the first time;

influence of local brain cooling on the blood coagulation, acid-base balance and other parameters of homeostasis was studied for the first time;

brainstem damage frequency at severe traumatic brain injury and during non-invasive brain cooling was studied by different in vivo and in vitro methods for the first time;

optimal timing of non-invasive brain cooling, nature and characteristics of warming, possible complications and prevention are given based on the developed protocol;

first studied the effect of local brain cooling on coagulation, acid-base balance and other parameters of homeostasis;

the timing of way out of cerebral coma, hypotension and mechanical ventilation duration, the length of stay in the intensive care unit, hospital and rehabilitation of cognitive functions were described.

The practical results of research. Developed method of non-invasive brain cooling can be applied not only in the specialized large hospitals, but in district hospitals of remote regions of our country, pre-hospital and ambulances.

The best method of non-invasive brain cooling in patients with severe traumatic brain injury complicated brainstem damage, as well as malignant hyperthermia central origin, is a multi-component brain cooling by nasopharyngeal cooling (with maximum speed of circulating water in the system) with the cranial vault and carotid bifurcation projection cooling. The best method of tympanic temperature registration is infrared ear thermometry.

Physical methods (body wrap by blankets, heaters encasing) are prevention of shivering in patients with severe traumatic brain injury during non-invasive brain cooling; factors that need to increase antishivering events are young male patients with the clearer consciousness degree, as well as the presence of nasopharyngeal cooling in a complex of cooling measures.

Implementation of non-invasive brain cooling in compliance with a developed protocol helps to decrease malignant hyperthermia, coma and recovery simple cognitive function 2 times, reduces the length of stay of patients with severe traumatic brain injury in the intensive care unit 1.4 times. The economic effect from disability reduction at new method implementation is 171 944 017.2 UZS / year.

Reliability of obtained results is confirmed on the basis inclusion and exclusion patients in compliance with generally criteria. Objective and subjective datas characterized patient's state are received from modern guidelines, methodological approaches, statistical analysis and prognosis. Correct use of these indications leads to high reliability level.

Theoretical and practical value of results of research. It studied capacity of different methods of non-invasive brain cooling. It proposed protocol of non-invasive brain cooling for patients with severe traumatic brain injury complicated brainstem damage, as well as malignant hyperthermia central origin. Method of brain cooling, combining nasopharyngeal cooling with cranial vault and carotid bifurcation projection cooling, developed to non-invasive brain cooling implementation. This combination makes it possible to cool the brain at all levels and from all sides: nasopharyngeal cooling cools primarily the brain base, BS, focusing vital centers of cardiovascular, respiratory, endocrine regulation, as well as the hypothalamus with thermoregulation center. Cranial vault cooling touches on the cerebral cortex, which is the most sensitive to ischemia and hypoxia. Carotid bifurcation cooling helps reduce the temperature of deep brain layers.

The method may be implemented at any stage of emergency aid, including pre-hospital.

Realization of research results. The results of the study presented in the form of a patent for invention "Method of non-invasive brain hypothermia» № IAP 04985, 14.11.2012, the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan;

non-invasive (nasopharyngeal) method of brain hypothermia implemented in practical public health, namely in the intensive care units of the Central Military Clinical Hospital and the Third Clinic of Hospital of Tashkent Medical Academy (Conclusion №8H/09, 29.08.2015, the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan). Mortality decreased by 5.6%, disability degree – by 21%, number of bed-days in the hospital – by 1.4 times in consequence of realization of the above recommendations for patients with a syndrome of acute cerebral ischemia.

Approbation of work. The main dissertation's regulations reported and discussed in the following scientific conferences and congresses: 2013 Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society San Diego California (USA, May 4-7, 2013), Sepsis 2013 - International Sepsis Forum, Rio de Janeiro (Brazil, 5-6 November, 2013), 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies (Rome, Italy, September 8-12, 2015), III International Forum "Innovations in medicine: the main problems and its solutions. Regenerative medicine and new biocompatible materials" (Novosibirsk, 24-25 October 2014), scientific-practical conference "Young scientists days" (Tashkent, 10-11 April 2012), II Congress of the Association of Emergency Physicians in Uzbekistan (Tashkent, 27- October 28, 2011), I Republican Congress with international participation "Human and remedy - Uzbekistan" (Tashkent, April 4-5, 2013), IV Congress of Anaesthesiologists and Resuscitators of Uzbekistan (Tashkent, 24-25 October 2013). The main dissertation's regulations reported and discussed at the meetings of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Neurology, Traumatology, Orthopedics, Neurosurgery of TMA (2013-2015) and of the Department of Intensive care and Anesthesiology in Pediatric of Tashkent Institute of Advanced Medical Studies (2015), of Problem Surgery Commission of TMA (2014), of the Coordinating and Scientific Councils of TMA (2014) and of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan (2014).

Publication of results. On the theme of the dissertation was published 48 scientific papers, including 9 journal articles in 6 national journals reviewed by HAC of the Republic of Uzbekistan, and 2 articles – in 2 foreign journals, and 1 patent for invention as well. 27 thesis report represented in the materials of international scientific-practical conferences.

Structure and volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, practical recommendations, bibliography and appendices. Contains 200 pages of computer set, includes 27 tables and 54 drawings. We used 249 references, 9 of them is from our country, 2 – from Russian and 238 – from abroad.

MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

In the introduction has been represented relevance of the topic, objectives and the problem of research, its scientific novelty and practical value. There were represented the positions to defend.

In the first chapter «**Current views and unsolved problems of non-invasive brain cooling methods, anatomical and physiological role of the nose in the brain**

cooling process and in the hypothalamic thermoregulatory center's activity» were analyzed.

In the second chapter «**General characteristics of the clinical material, research methods**» are given.

Material of investigation. We examined 113 patients with severe traumatic brain injury with the age from 18 to 75 years. The median age was 36 years, 99 patients were male (87.6%), 14 – female (12.4%).

Most of the patients were men of working age from 15 to 50 years (86 of 113 patients (76%).

Fall from a height (32%) and traffic accident (21.4%) prevailed among the mechanisms of injury.

All patients were hospitalized in the intensive care unit of Republican Research Center of Emergency Medicine and The 2nd Clinic of Tashkent Medical Academy during the period from October 2010 to August 2014. The datas of all patients were used for statistical and epidemiological analysis and some studies that mentioned separately.

Victims with a level of consciousness ≤ 8 points on the Glasgow coma scale at admission, or a progressive consciousness decrease after hospitalization, admitted to the hospital not later than 6 hours after injury, expressed traumatic complications absence (bleeding, syncope) and the obvious / unobvious fatal within the first 2-3 hours after admission were included in the study.

The patients were prospectively randomized into two groups. The control group received the most suitable and commonly used the techniques of non-invasive brain cooling (cranial vault encasing by ice packs and carotid bifurcation projections cooling). The number of patients in this group was 42, 52 cases, and 62 session. The studied group contains 71 patients with severe traumatic brain injury, which in various modifications were implemented nasopharyngeal cooling in 80 cases and 100 sessions.

Groups were identical according to the criteria of management and medical treatment.

Separation of control group (n = 52) for three groups were realized: preferential cortex cooling, brainstem cooling, cooling of convexital, frontal, parietal, and temporal surfaces, etc.). Group C (n = 17) was the group of cranial vault cooling, Group B (n = 15) - carotid bifurcation cooling, Group C + B (n = 20) - combined cranial vault and carotid bifurcation cooling by icepacks.

Research methods. Tympanic, axillary temperatures, electrocardiogram, the full range of clinical and biochemical studies were monitored in all patients. Computer tomography images of the brain were the method of intravital neurodiagnostics of brainstem. Computer tomography images obtained a Siemens “Emotion-6” (Germany) and Philips “Brilliance-40” (Amsterdam) in the spiral mode, with a width of cut 3.0 mm, postreconstruction to 1.0 mm, and multiplanare reconstruction, as well as SSD and 3D modes. The method of determining the functional state of BS was short-latent acoustically evoked brainstem potentials (“Neuro-Audio” Neyroson Company, Russia). Status of brainstem in vitro was studied using histological examination of brain punctate

(the Bureau of Forensic Medical Examination in Tashkent) at brainstem level with myelin staining (M-staining) and neurofilament-staining (NF-staining). M-staining permits to detect the presence and degree of demyelination processes. NF-staining determines the neurofilament, structural protein of axons released when they are damaged.

Final results has been evaluated in accordance of Glasgow Outcome Scale, length of stay in the intensive care unit, in the hospital, length of hemodynamic instability, comatose state, depending on mechanical ventilation, mortality.

Statistical data processing. The data of the study were subjected to statistical processing on a PC Pentium-IV using the software package Microsoft Office Excel-2012, including the use of built-in functions of statistics. The variation methods of parametric and nonparametric statistics with arithmetic average valuation of the studying indicator (M), with an average quadratic deviation (σ), the standard error (m), the relative quantity (%) has been used. Statistical significance of obtained measurements were determined by Student's test (t) with calculation of error probability (P) and general dispersions equality (F - Fisher's test). For statistically significant changes were taken confidence level $P < 0.05$. Statistical significance for qualitative variables was calculated using the χ^2 criterion (chi-square) and the z-criterion (Glanz).

Statistical analysis of risk factors relationship with unfavorable outcome probability was studied. Spearman's rank correlation for qualitative characters and Pearson's parametric correlation coefficient for quantitative attribute were used to determine the strength and the direction of the link between causal and resultant symptoms-responses. The value of a statistical coefficient $R \leq 0.25$ accepted as a weak correlation between signs, $0.25 < R < 0.75$ – as a moderate correlation and $R \geq 0.75$ – as a strong correlation.

The next four chapters cover the proper results of research.

In the third chapter «**The method of non-invasive nasopharyngeal brain hypothermia**» is presented. The task to design and creation this method was early and rapid achievement of a moderate therapeutic brain hypothermia (32-34 ° C in the external ear canal), which provides neuroprotection, primarily, of brainstem, increases the survival and neurologic recovery using accessible in any hospital and pre-hospital equipment: the system for nasopharyngeal cooling (Fig. 1).



Fig. 1. Developed method of nasopharyngeal brain cooling (schematic view)

The main feature of developed method for brain cooling is nasopharyngeal cooling via intranasal balloons (Fig. 2).

Balloons are connected to an outer system, where the circulation of cold water provides roller pump. Water cooling realizes if exterior system are placed in the freezer or ice.

As a rule, this method should be combined with known methods of cooling of the cranial vault and the projection of the carotid vessels by icepacks.

The simplicity of implementation, portability, relatively cheapness are the peculiarity of method. Each component of method made from improvised objects. These qualities allow the using of this method on the site of occurrence, i.e., as early as possible.

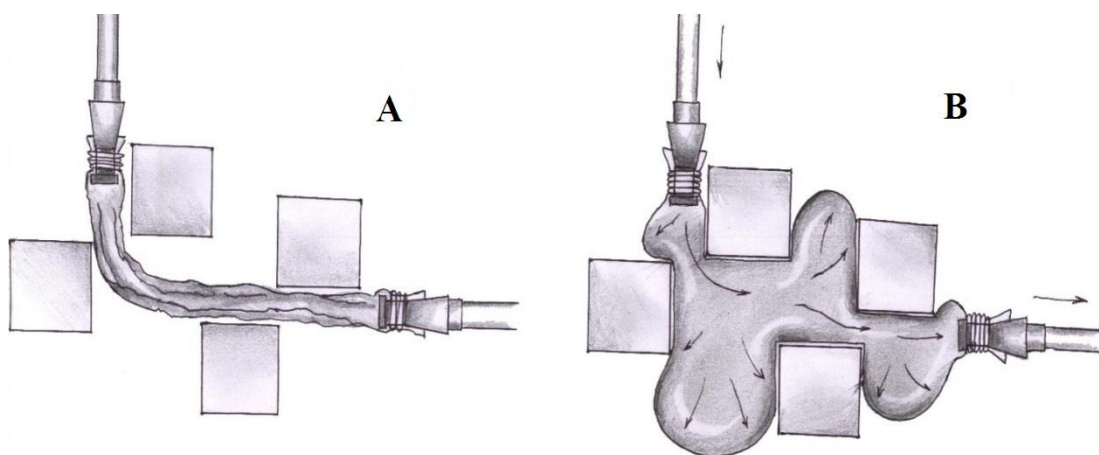


Fig. 2. Intranasal balloon for nasopharyngeal brain cooling in nonworking (A) and water-filled (B) state (schematic view)

Cooling was carried with in accordance of specially designed protocol.

Neurovegetative blockade implemented for stopping of general motor excitation and shivering. Neurovegetative blockade was achieved by intravenous continuous infusion of propofol 1 mg / kg / h (dormicum 0.125 mg / kg / h, thiopental 2 mg / kg / h), fentanyl (1 mcg / kg / h) and droperidol (0.08 mg / kg / h).

Blood pressure is maintained at the required level by infusion of norepinephrine and / or dofamine.

After the first session of non-invasive brain cooling we carefully examined the patient and we considered the need of re-application of hypothermia. In a study we focused on the qualitative and quantitative regression of focal and / or general neurological insufficiency: increasing the consciousness level, normalization respiratory and hemodynamic parameters as a result of reducing the brain swelling, normalization blood flow velocity in the arterial vessels of the brain, level of intracranial pressure, brain electrical activity, and BS state.

If at non-invasive brain cooling initiation axillary temperature was $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, to a local cooling we added system (general) hypothermia: rubbing alcohol, ice on the large vessels area, enema with cold water ($4-15^{\circ}\text{C}$), gastric lavage with cold water ($4-15^{\circ}\text{C}$), paracetamol, intravenous cold solutions (4°C).

At body temperature ≤ 36.0 ° C (at the beginning or during of cooling) we conducted a systematic warming: wrap blankets, heaters encasing.

After non-invasive brain cooling warming was passive.

Among otorhinolaryngology complications we observed mucus nasal hypersecretion, which was stopped spontaneously within a week after non-invasive brain cooling ending without additional measures.

In the fourth chapter «**Obtained results of the control group**», study group (n = 80) has been divided on four subgroups: Group N (n = 19) – NC, Group N + C (n = 18) – NC with cooling of the cranial vault, Group N + B (n = 18) – NC and carotid bifurcation cooling, and Group N + C + B (n = 24) – multi-component cooling, NC with cranial vault and carotid bifurcation projection cooling.

Clinical and demographic characteristics of patients clearly show that the nature of the injury and the clinical state of the studied patients were heavier than in the control group.

There are the results of tympanic temperature monitoring in each of the subgroups of the study and control groups.

In the nasopharyngeal cooling groups (N, N + C + B) occurred a statistically significant decrease in brain temperature ($P < 0.01$) after cooling by cold water circulating in the nasal balloons, but in the other groups (C, B, B + C, N + C, N + B) observed only the tendency to reduce it ($P > 0.05$). The cooling causes a decrease brain temperature at presence of normal circulation.

During non-invasive brain cooling ear canal temperature decreased much faster than in the axillary area, showing the difference 2.9 ° C. This velocity gradient of local and general cooling is one of the major clinical advantages of local hypothermia.

In nasopharyngeal cooling groups brain temperature decreases rapidly on 0.81 ± 0.07 ° C / h in the first 2-3 non-invasive brain cooling hours. This has a great practical value in the velocity of neuroprotection approach, because in the control groups 8-10 hours are required to achieve the therapeutic values of brain hypothermia (Fig. 3).

After rapid reaction, what was particularly remarkable in a multicomponent Group N + C + B, followed slow response.

The first stage of cooling can be explained several mechanisms. Local contact with cold intranasal balloons induces heat transfer processes. Lower frontal lobe, hypothalamus and posterior portions of BS first were cooled.

However, normal circulation presence “dissipated” this effect and brain cooling. It seems that normal circulation presence has double cooling effect: firstly, additional distribution of effect from the body to the brain, and secondly, the distribution of the chilled blood to the body, which makes further brain cooling dependent on body cooling. At this stage, cooling rate slows, and brain and body temperatures continued to decrease in parallel. This second phase, probably, is the result of thermal equilibrium, where the heat return and production is almost equal. Axillary temperature sensors confirmed a rapid return chilled blood from the nasal cavity to the systemic circulation in patients of the study group.

As evident from presented graphs, in Group N + C + B noted the greatest reduction of brain temperature – 4.3 ± 0.1 ° C. I.e., used in combination with non-invasive

methods of craniocerebral hypothermia, nasopharyngeal cooling increases the cooling effect and making a significant contribution.

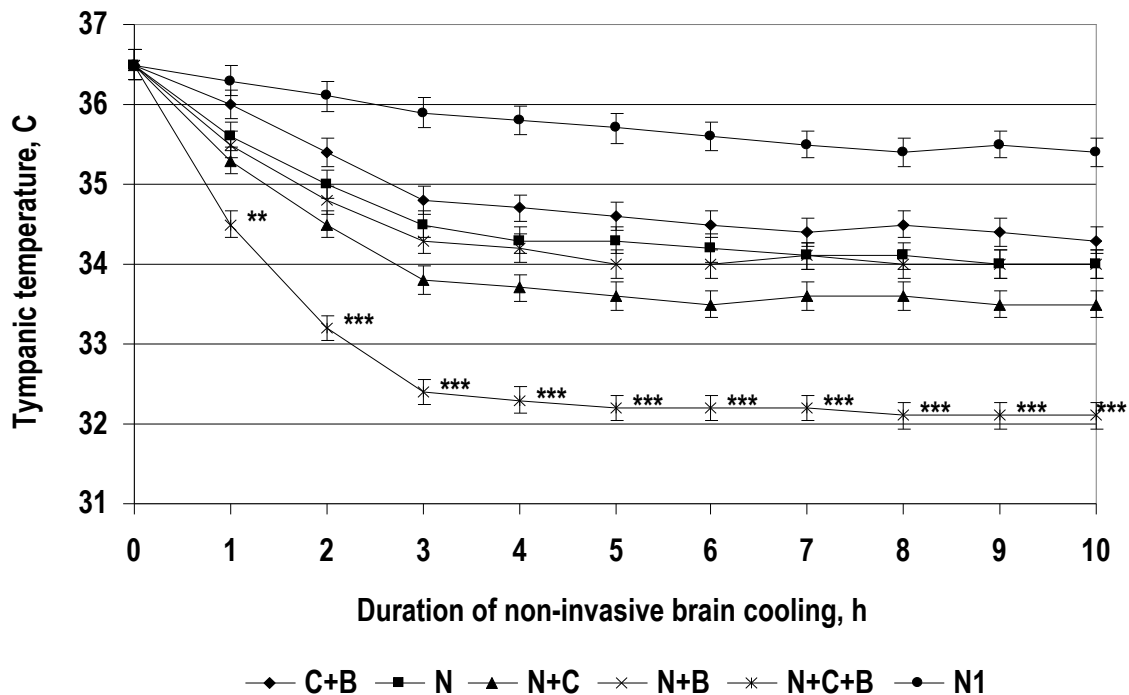


Fig. 3. The speed and rate of tympanic temperature change in Group C + B (control) and NBC groups: N, N + C, N + B and N + C + B. The differences regarding the data of Group C + B are reliable: ** - P < 0.01, * - P < 0.001**

So, Group N + C + B showed statistically significant changes in tympanic temperature and axillary temperature, Group N – tympanic temperature, because nasopharyngeal component placed near the thermoregulation center makes the results of hypothermic manipulation more predictable than in the other groups.

In the fifth chapter «**The main indicators of homeostasis in the control and study groups during non-invasive brain cooling**» we studied. In the sixth chapter their comparative characteristic and discussion are given.

Nasopharyngeal cooling with cold water circulating in intranasal balloons and with adequate neurovegetative blockade in patients with severe traumatic brain injury and in the presence of normal circulation led to the normalization initially pathological hemodynamic parameters.

Between mean arterial pressure and the severity of traumatic brain injury had a direct relationship: critical hypotension prevailed in the study group, which was noted a large number of brainstem lesions. Middle arterial pressure level quite accurately reflects the severity of the patient and, therefore, may be one of the criteria for resuscitation.

After non-invasive brain cooling and corrective therapy the incidence of critical hypotension decreased to 35 and 10 % in the control and study groups, respectively, partly due to the impact of nasopharyngeal cooling on the center of vascular regulation in the medulla.

Bradysystole was observed in 17 patients of the control group (initially, it was noted in one patient), although this phenomenon is not observed in the study group, despite the prevalence brainstem lesion cases. Most likely this is due to the nasopharyngeal cooling, what influences on the brainstem with vascular regulation center.

SpO₂ increased to the normal range in both groups, but especially pronounced in the study group, what can be caused due to the nasopharyngeal cooling impact on the respiratory center of the medulla oblongata and neurovegetative blockade.

Cerebrospinal fluid pressure indicates elevated intracranial pressure in both groups: 31.35 ± 5.36 and 30.3 ± 6.67 mm Hg in the study and control groups, respectively. Under the non-invasive brain cooling influence, due to the reduction of cerebral edema, cerebrospinal fluid pressure was 24.95 ± 7.7 and 26.82 ± 7.53 mm Hg in the study and control groups, respectively. In nasopharyngeal cooling groups cerebrospinal fluid pressure decreased more rapidly, despite the greater value before non-invasive brain cooling compared with the control group. Describing result has a significant practical importance, since most local brain cooling studies at severe traumatic brain injury demonstrate conflicting effects on cerebrospinal fluid pressure (Fleminger S., 2012; Forte L.V. et al., 2009; Harrison D.A. et al., 2013).

Cerebrospinal fluid pressure dynamic corresponds inversely to cerebral perfusion pressure: under the non-invasive brain cooling observed cerebral perfusion pressure increase from 61.26 ± 16.19 to 72.16 ± 12.37 mm Hg in the study group and from 59.74 ± 17.18 to 70.61 ± 10.64 mm Hg in the control group.

In the control and study groups non-invasive brain cooling shifts the pH of arterial blood to the right, i.e., in the side of moderate alkalosis. Negative BE becomes positive in arterial blood of control group, and in arterial and venous blood of study group. BE moves from a deficit state and hyperproduction for prevent acidemia to a sufficiency state and hypoproduction. This fact indicates that during non-invasive brain cooling the inhibition of the hydrogen ions formation occurs due to the reduction of intensity of metabolic processes, the coefficient of oxygen availability reduces. Metabolism reduction associated with a reduction of CO₂ production that leads to respiratory alkalosis in vivo, when in cooled patient minute ventilation is not changed despite the fact that arterial blood gases, measured at room temperature and uncorrected for body temperature, show normal pH (Mayer S.A. et al., 2005).

Before non-invasive brain cooling lactate was elevated in plasma of arterial and venous blood, and, especially, in the cerebrospinal fluid, what indicate the expressed hypoxic and ischemic processes. After non-invasive brain cooling observed lactate decrease to normal levels in both groups and, especially pronounced, in a multicomponent Group N + C + B.

Glucose level was in normal limit in the control group, and slightly exceeded it – in the study group. After non-invasive brain cooling glucose level increased in both groups, especially, in the study group. This increase was probably due to the fact that reducing the level of metabolic processes in the state of hypothermia requires significantly less energy. In the study group temperature reduction, and thus the metabolic processes reduction were more pronounced.

In both groups, the relative hyperglycemia did not require medical correction.

In our study, we followed the target level of serum glucose from 6.1 to 8.3 mmol / L (110 to 150 mg / dL) (Avakov V.E. et al., 2014; McClave S.A., 2009; Heyland D.K. et al., 2015).

Antishivering therapy was the neurovegetative blockade: fentanyl, propofol (dormicum, thiopental) and droperidol in the above dosage through the dispenser. It was effective in the overwhelming majority of patients – 92%. Neurovegetative blockade suppressed activity of the thermoregulation center. non-invasive brain cooling does not require hypersedation and muscle relaxation in contrast to the general hypothermia (Yenari M.A. et al., 2010). General hypothermia requires 25 mg / h fentanyl and 50-75 mg / kg / h propofol, what is higher than our dosage in 50-75 times (Badjatia N., 2009).

Shivering recognition realized by four-bedside rating shivering scale (Badjatia N. et al, 2008). The factors that need the increase antishivering activities were: young male patients with less depression of consciousness, the presence of the nasopharyngeal cooling in cooling complex. Their level of shivering was 2 b. These patients are not required any medicament for shivering arresting; we are limited by only physical methods (wrapping, heaters).

Before non-invasive brain cooling short-latent acoustically evoked brainstem potentials monitoring revealed the presence of functional changes in the brain auditory conductors in all surveyed patients (58 % of the control group and 53 % - study). The most common of them were between peak interval increases and the shape of the peaks changing. Most recorded the elongation of conductivity in the lower third of brainstem and in the middle third.

After non-invasive brain cooling short-latent acoustically evoked potentials changes grew in the control group, indicating an aggravation of the pathophysiological processes in the brainstem due to edema, ischemia. In patients of study group pathologically high values of short-latent acoustically evoked brainstem potentials are returned to the physiological norm. Such dynamic is a result of the positive impact of nasopharyngeal cooling on brainstem, leading to a decrease the edema, ischemia.

Due to the fact that computed tomography and short-latent acoustically evoked brainstem potentials studies were not sufficiently informative and specific, we realized histological and ultrastructural studies to definition the nature and frequency of changes in brainstem in patients with severe traumatic brain injury with hypoxic-ischemic lesions at common methods of brain cooling and nasopharyngeal cooling. Patients, who died the severe head injury without the nasopharyngeal cooling, have irreversible neuronal damage in brainstem (sudden swelling with chromatophilic substances destruction, pyknosis and lysis of the nuclei, the destruction of nuclear and cell membranes). Similar changes were found other authors in histopathological autopsy studies of patients (Shintani Y. et al., 2010), who died the injuries of brainstem, and rats in experiments (Rongchao S. et al., 2012; Cao T. et al., 2012).

On the preparations of patients who died severe head injury after resuscitation with nasopharyngeal cooling, histological changes in BS were nondestructive: cell and nuclear membranes damage in the neurons, signs of fibrous structures destruction did not exist.

Under the influence of nasopharyngeal cooling posthypoxic and post-ischemic disorders in the brain tissue is reduced by 20%, in the rest of the cases disorders are leveled, without reaching the destructive changes.

In our studies, therapy is started early, due to the development of equipment in intensive care unit nowadays. non-invasive brain cooling was started within the first 1-3 hours after admission in the hospital. This time was needed for laboratory, clinical and instrumental diagnostics of the severity of the patient's condition and, thus, for intervention of non-invasive brain cooling, necessary preparation for the therapy and transportation to the intensive care unit.

In accordance with guidelines for management of patients with severe traumatic brain injury preliminary results suggest that the general hypothermia can give a better chance of reducing mortality, if the target temperature of the body is supported more than 48 hours (Brain Trauma Foundation, 2007). However, this condition has the level of recommendation III, and still needs further studies. In our study, one session of local brain hypothermia, we realized 18.3 ± 1.4 h in the control group and 15.2 ± 0.4 - in the study group. As we have shown, during the remaining 6-8 h / day level of tympanic temperature was under the therapeutic value of hypothermia.

It is necessary to stop on the patient's days in the intensive care unit and hospital, length of unstable hemodynamics, mechanical ventilation, and others (table).

Table

The number of patient's bed-days in the intensive care unit, hospital, length of hemodynamic instability, mechanical ventilation, coma, and outcome at discharge

Indicator	Control group (n=42)		Study group (n=71)		P
Stay in intensive care unit, h	374.4±48.6		272.6±36.8		<0.001
Stay in hospital, h	699.4±119		496.7±93.7		<0.01
Duration of hemodynamic instability, h	172.6±20.9		102.8±18		<0.001
Duration of respiratory disorders, h	287.9±7.4		212.8±24.5		<0.001
Duration of coma, h	238.2±48.7		120.9±19.2		<0.001
Glasgo Outcome Scale, b	3.8±0.3		4.7±0.3		<0.05
Mortality, %	abs	%	abs	%	
	13	30.95	18	25.35	<0.05

Using these data, we designed a model of economic efficiency of the use of nasopharyngeal cooling patients with severe traumatic brain injury. Of course, the main advantage of using the nasopharyngeal cooling at traumatic brain injury should be a decrease patient's disability during his life and improve life quality (Darnoux E., 2011; Dowling S. et al., 2010).

The mortality rate in the control group of our study is comparable to the same in work of Akmalov A.S. (Akmalov A.S., 2006), who showed the lowest mortality rate

in patients with brain hyperemia, external hypothermia and normoventilation – 33.3%, with a cerebral vessels spasm – 36%, and with brain hypoperfusion – 66.7% (Akmalov A.S. 2006; McMillan T.M. et al., 2011).

Reduction in mortality at increasing duration non-invasive brain cooling were not observed in the control and study groups.

Comparison was made between the non-invasive brain cooling duration 33.5 ± 0.9 and 68.3 ± 4.1 h. In the first case died 7 and 9 (14.16%) patients in the study and control groups, respectively, in the second – 6 and 9 (13.27%). This confirms our assumption that the optimal total non-invasive brain cooling duration can 33.5 ± 0.9 h with the possibility of small (6-8 h) pause for the full awakening of the patient, assessment of neurological status, the necessary laboratory and instrumental studies and re-cooling solutions.

In patients with severe traumatic brain injury and brainstem damage mortality was 63.64 % in control group and 59.09 % in study group, without damage – 19.35 and 10.20 %, respectively. I.e. in the vast majority of cases mortality was caused brainstem damage in both groups.

Factors, what are the strongest correlations with an unfavorable outcome after non-invasive brain cooling treatment, are clinical signs of acute dislocation syndrome – the degree of wakefulness before neurosurgery intervention, disorders of muscle tone and computer tomography signs of dislocation syndrome – severe compression of basal cisterns of the brain. Bleeding in brainstem was highly significant sign, indicating a considerable degree of primary brain damage.

Determination of early predictors of poor prognosis in patients with severe traumatic brain injury reveals patients with high adverse outcome of disease, conducts prevention of complications, optimization of treatment, indications for non-invasive brain cooling. Aforesaid allows indicate the need of increased attention to methodological aspects, especially on the stage of development of the method, so that technical errors are not discredited the therapeutic efficacy of method.

CONCLUSION

1. Craniocerebral hypothermia at severe traumatic brain injury statistically does not significantly reduce the brain and body temperature. Only the downward trend was observed. This temperature gradient brain-body is not higher than 1.4°C . Cerebral cortex radiotermomapping shows the extremely uneven distribution of brain cooling. brainstem is hardly cooled.

2. Adding nasopharyngeal cooling to the craniocerebral hypothermia leads to a significant reduction of the brain temperature, and of the body temperature - only in multicomponent Group N + C + B, in which the temperature gradient brain-body reaches to $3,1^{\circ}\text{C}$. Recovering of even a deeply disturbed hemodynamics and respiratory parameters at NC comes better than craniocerebral hypothermia. Electrolyte levels are within normal limits.

3. Adding nasopharyngeal cooling to the craniocerebral hypothermia leads to the malignant hyperthermia stopping in all the causes (36.7 %). However, malignant

hyperthermia increases from 30.3 % to 50 % in the control group. This fact has a great practical importance, because it is known that the neuron dies at 39 ° C.

4. Under the nasopharyngeal cooling influence posthypoxic and post-ischemic abnormalities in the brain tissue is reduced by at least 20%, in other cases - leveled, without reaching the stage of destructive changes: the process of demyelination in the neuron and destruction of the structural neurofilament protein.

5. In nasopharyngeal cooling Group ECG disorders in the form of myocardial hypoxia stopped 9.6 times more often than in craniocerebral hypothermia Group. Nasopharyngeal cooling has a positive effect on brainstem and arrested bradysystole. Nasopharyngeal cooling does not lead to arrhythmias and ventricular fibrillation typical for the general hypothermia.

6. During non-invasive brain cooling the severity and intensity of lowering the brain temperature is directly proportional to the severity of ischemic brain damage, depression of consciousness, nature of neurological disorders and rate of fluid circulation in the nasopharyngeal cooling system. It is inversely proportional to the water temperature in the nasopharyngeal cooling system and extensiveness of craniotomy.

7. Lactate levels normalize at the nasopharyngeal cooling more obviously than at craniocerebral hypothermia, even at high initial values.

8. During non-invasive brain cooling the blood glucose increased moderately due to the decrease in the intensity of metabolic processes. Thus, careful glucose monitoring is necessary, especially during parenteral nutrition.

9. The hypoproduction of buffer bases at nasopharyngeal cooling does not have a pathological character; it represents a major component of the mechanism of the therapeutic effect of non-invasive brain cooling - reducing the consumption of oxygen by cells. To prevent its further development, ventilator settings must be configured by changing the respiratory rate and oxygen content in the breath.

10. Among the intravital neuroimaging of the brainstem the short-latency brainstem evoked potentials are closely to the results of morphological studies, while multislice computed tomography is little specific.

11. Shivering can be observed in 12% of men with less depression of consciousness. Shivering arrested by physical methods of warming (wrap blankets, warming heaters).

12. Rhinorrhea was observed after 90% of nasopharyngeal cooling with duration 33.5 ± 0.9 hours. It is completely eliminated within 7 days after cooling. Complications in the ear canal and tympanic membrane do not occur after non-invasive brain cooling.

13. The optimal total duration of non-invasive brain cooling is $33,5 \pm 0,9$ hours with the possibility of small (6-8 hours) break for the full awakening of the patient, assessment of neurological status, necessary laboratory and instrumental studies and re-cooling decision.

14. Instrumental methods of brainstem monitoring in vivo and in vitro indicated on a decrease of the severity of pathological processes during non-invasive brain cooling with nasopharyngeal cooling. It showed the reduction of the patient's length of

stay in the intensive care unit and in the hospital by 1.4 times. Duration of hemodynamic instability was reduced by 1.7 times. The dependence of the patient from mechanical ventilation was reduced by 1.3 times. Duration of coma was reduced by 2 times. Glasgow Outcome Scale was 4.7 points in the study group and 3.8 points at using craniocerebral hypothermia(common methods of brain cooling).

15. Mortality reduced to 25.35 against 30.95 % in study and control groups, respectively.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
Список опубликованных работ
List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Аваков В.Е., Назырова Л.А., Абдумажидов Х.А., Шахова И.А. Эхинококкоз сердца // Вестник экстренной медицины. - Ташкент, 2011. - №1. - С. 70-73. (14.00.00. №11)
2. Шахова И.А. Осуществленная мечта // Вечерний Ташкент. - Ташкент, 2011. - №158. - С. 2
3. Аваков В.Е., Шахова И.А. Повышение эффективности неинвазивной краниocereбральной гипотермии // Вестник экстренной медицины. - Ташкент, 2011. - №4. - С. 13-17. (14.00.00. №11)
4. Аваков В.Е., Акмалов А.С., Шахова И.А. Анестезиологическая тактика при операциях по поводу аневризм брюшной аорты с супраренальным ее пережатием // Хирургия Узбекистана. - Ташкент, 2011. - Том 52, №4. - С. 89-93. (14.00.00. №9)
5. Аваков В.Е., Шахова И.А. Анатомические аспекты охлаждения головного мозга // Вестник экстренной медицины. - Ташкент, 2012. - №4. - С. 63-66. (14.00.00. №11)
6. Аваков В.Е., Саггаров А.Э., Шахова И.А. Состояние свертывающей и кислотно-щелочной систем крови пациентов при неинвазивной гипотермии головного мозга // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. - Санкт-Петербург, 2013. - Том 43, №3. - С. 126-129.
7. Аваков В.Е., Шахова И.А. Порядок, протокол и стандарт проведения краниocereбральной гипотермии больным с синдромом острой ишемии головного мозга: состояние важнейших физиологических параметров // Ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Порядки, протоколы и стандарты оказания медицинской помощи взрослому населению». - Санкт-Петербург, 2013. - С. 4-10.
8. Аваков В.Е., Шахова И.А. Влияние неинвазивного охлаждения головного мозга на состояние кислотно-щелочного равновесия крови у больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами // Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 22-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. – Гомель, 2013. - Том 1. - С. 11-13.
9. Аваков В.Е., Шахова И.А. Влияние неинвазивного охлаждения головного мозга на коагуляционную систему крови больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами // Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 22-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. - Гомель,

2013. - Том 1. - С. 14-16.

10. Аваков В.Е., Шахова И.А. Седация и региональная гипотермия головного мозга // Материалы международной научно-практической конференции «От стандартизированной к индивидуализированной терапии. Лечим не болезнь, а больного». - Курск, 2014. - С. 202-209.

11. Аваков В.Е., Шахова И.А. Инновационный способ неинвазивной (назофарингеальной) гипотермии головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме // Материалы III Международного форума «Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения. Регенеративная медицина и новые биосовместимые материалы». - Новосибирск, 2014. - С. 3-8.

12. Аваков В.Е., Газиев З.Т., Шахова И.А. Инновационное неинвазивное охлаждение головного мозга и почек при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме, осложненной септическим шоком // Материалы III Международного форума «Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения. Регенеративная медицина и новые биосовместимые материалы». - Новосибирск, 2014. - С. 8-11.

13. Avakov V.E., Karimov M.Yu., Gaziyev Z.T., Shakhova I.A. A study on parenteral nutrition regimens in surgical and traumatological profile patients using all-in-one 3-compartment bag systems // Indian J Parenteral Enteral Nut. – India, 2014. - Vol.2, №1. - P. 6-9.

14. Avakov V.E., Shakhova I.A. Non-invasive brain cooling in severe multisystem brain injury complicated by septic shock // European science review. - Vienna, 2015. - №5-6. - P. 40-42. (14.00.00. №19)

15. Avakov V.E., Shakhova I.A. Clinical, economic and social efficiency of hypothermic neuroprotection // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015. - №3. - С.100-103. (14.00.00. №3)

16. Аваков В.Е., Шахова И.А. Терапевтическая гипотермия и контролируемая нормотермия в практике интенсивной терапии острой ишемии головного мозга: состояние кардиоваскулярной системы // Вестник экстренной медицины. - Ташкент, 2015. - №2. - С. 24-31. (14.00.00. №11)

17. Аваков В.Е., Урунов З.Б., Шахова И.А., Эшқобилов Ш.Н., Хайитов Ш.Ш., Алимов А.Х., Рахимов А.П. Антибиотикопробиотика в хирургической практике: обзор литературы и собственный опыт // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2015. - №2. - С. 319-325. (14.00.00. №15)

18. Аваков В.Е., Шахова И.А. Гемокоагуляция и кислотно-основное состояние при краниоцеребральной гипотермии у больных тяжелой черепно-мозговой травмой // Общая реаниматология. - Москва, 2015. - №4. - С. 42-51. (14.00.00. №92)

19. Avakov V.E., Shakhova I.A. Role of hypothermic interventions in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy: etiology, outcomes and clinical efficacy // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Ташкент, 2015. - №2. - С. 141-144. (14.00.00. №13)

20. Аваков В.Е., Шахова И.А. Охлаждение поврежденного головного мозга:

как умеренная гипотермия влияет на патоморфологию тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Ташкент, 2015. - №2. - С. 62-64. (14.00.00. №13)

II бўлим (II часть; II part)

21. Аваков В., Шахова И. Малоинвазивная гипотермия головного мозга. Проблемы и пути решения. - Ташкент, 2015. 216 с.

22. Аваков В.Е., Шахова И.А. Назофарингеальная гипотермия головного мозга при поражении стволовых структур, вызванном черепно-мозговой травмой, оценка её эффективности // Учебно-методические рекомендации. - Ташкент, 2014. 32 с.

23. Способ неинвазивной гипотермии головного мозга (Агентство интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, №IAP 04985). Ташкент, 2012.

24. Аваков В.Е., Шахова И.А. Совершенствование неинвазивных методов краниocereбральной гипотермии // II съезд ассоциации врачей экстренной медицинской помощи. - Ташкент, 2011. - С. 430-431.

25. Шахова И.А. Оптимизация простейших методов краниocereбральной гипотермии // Дни молодых ученых. Материалы научно-практической конференции. - Ташкент, 2012. - С. 137-138.

26. Shakhova I.A. Clinical substantiation of application therapeutic hypothermia // Дни молодых ученых. Материалы научно-практической конференции. - Ташкент, 2012. - С. 138-140.

27. Shakhova I.A. Clinical substantiation of application therapeutic hypothermia // «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии». Материалы VIII съезда травматологов-ортопедов Узбекистана. - Ташкент, 2012. - С. 89-90.

28. Аваков В.Е., Шахова И.А. Назофарингеальный компонент в комплексе неинвазивной краниocereбральной гипотермии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой // «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии». Материалы VIII съезда травматологов-ортопедов Узбекистана. - Ташкент, 2012. - С. 97-98.

29. Хаджибаев А.М., Аваков В.Е., Шахова И.А. Оптимизация простейших методов охлаждения головного мозга // 1-ый съезд врачей неотложной медицины. - Москва, 2012. - С. 88.

30. Avakov V.E., Khadjibaev A.M., Shakhova I.A. Aprepitant for the prevention of nasofaryngeal component of brain cooling in the complex of non-invasive brain hypothermia // Preliminary Supplement to Anesthesia & Analgesia. Abstracts of Posters presented at the 2013 Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society. - San Diego, 2013. - Vol. 116, №5S. - P. S-111.

31. Аваков В.Е., Шахова И.А. Влияние неинвазивной гипотермии головного мозга на свертывающую систему крови // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. Том V. Специальный выпуск. - Санкт-Петербург, 2013. - С. 312.

32. Аваков В.Е., Шахова И.А. Гипотермия головного мозга и коагуляция крови // Украинский журнал боли. Специальный выпуск, приуроченный к конференции «Вейновские чтения в Украине». - Одесса, 2013. - №3. - С. 67.

33. Аваков В.Е., Шахова И.А. Состояние свертывающей системы и кислотно-щелочного равновесия крови при неинвазивной краниocereбральной гипотермии // XI научно-практическая конференция с международным участием Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии. Главная тема: Анестезиология-реаниматология и неотложная медицина в мегаполисе. Тематическая выставочная экспозиция. - Москва, 2013. - С. 11-12.

34. Аваков В.Е., Саттаров А.Э., Шахова И.А. Дрожь в период локального охлаждения головного мозга: оценка и протокол // Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы. Сборник тезисов к 120-летию первой в России кафедры для усовершенствования врачей-неврологов. - Санкт-Петербург, 2013. - С. 10-11.

35. Аваков В.Е., Шахова И.А. Гипотермия головного мозга при сепсисе // Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы. Сборник тезисов к 120-летию первой в России кафедры для усовершенствования врачей-неврологов. - Санкт-Петербург, 2013. - С. 10-11.

36. Аваков В.Е., Шахова И.А. Клиническая оценка низкой температуры при синдроме острой ишемии головного мозга: нутритивная и инфузионная терапия // Материалы IV съезда Анестезиологов и Реаниматологов Узбекистана. - Ташкент, 2013. - С. 139-140.

37. Avakov V.E., Sattarov A.E., Shakhova I.A. Is therapeutic hypothermia immunosuppressive? // Материалы IV съезда Анестезиологов и Реаниматологов Узбекистана. - Ташкент, 2013. - С. 205-206.

38. Аваков В.Е., Шахова И.А. Гипотермия в лечении осложненного церебрального повреждения: руководства и протокол // Материалы IV съезда Анестезиологов и Реаниматологов Узбекистана. - Ташкент, 2013. - С. 289-290.

39. Dadayev Kh.Kh., Shakhova I.A. Sedation habits in Traumatic Brain Injury: propofol and ketamine // Материалы IV съезда Анестезиологов и Реаниматологов Узбекистана. - Ташкент, 2013. - С. 206-207.

40. Avakov V.E., Shakhova I.A. Sepsis and brain cooling // Critical Care. - Rio de Janeiro, 2013. - Vol.17, №4. - P 114.

41. Аваков В.Е., Шахова И.А. Краниocereбральная гипотермия и нутритивное ведение // Ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Порядки, протоколы и стандарты оказания медицинской помощи взрослому населению». - Санкт-Петербург, 2013. - С. 38-39.

42. Дадаев Х.Х., Шахова И.А. Особенности аналгоседации в период локального охлаждения головного мозга у больных с церебральными травмами: рекомендации // Ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Порядки, протоколы и стандарты оказания

медицинской помощи взрослому населению». - Санкт-Петербург, 2013. - С. 57-58.

43. Avakov V.E., Shakhova I.A. Hypothermia and nutrition // Международная научно-практическая конференция по военной медицине. - Санкт-Петербург, 2013. - С. 102.

44. Avakov V.E., Shakhova I.A. Brain cooling: scores and protocols // Международная научно-практическая конференция по военной медицине. - Санкт-Петербург, 2013. - С.10

45. Sattarov A.E., Shakhova I.A. Rewarming: facts and myths from the neurological perspectives // Международная научно-практическая конференция по военной медицине. - Санкт-Петербург, 2013. - С. 9-10.

46. Dadaev Kh.Kh., Shakhova I.A. Sedation in Traumatic Brain Injury: recommendations // Международная научно-практическая конференция по военной медицине. - Санкт-Петербург, 2013. - С. 5-6.

47. Аваков В.Е., Шахова И.А. Региональная гипотермия в интенсивной терапии черепно-мозговой травмы: сравнительные аспекты // 88 Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященная 200-летию Казанского государственного медицинского университета. - Казань, 2014. - С. 107-108.

48. Shakhova Irina, Avakov Vyacheslav. Non-invasive brain and kidney cooling in severe multisystem brain injury complicated septic shock // 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies, September 8-12, 2015 Rome, Italy.

Автореферат «Маърифат» газетаси тахририятида тахрирдан ўтказилди (28.11.2015 йил).

Босма табоғи: 5-б.т. Босишга рухсат этилди. 25.11.2015 й.
Адади: 100 нусха. Буюртма №38
ООО «Polisar-tech» босмахонасида чоп этилди
Тошкент ш., Фарғона йўли кўчаси 554/2 уй.