

Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы

© К.А. ПОПУГАЕВ¹, А.А. СОЛОДОВ², В.С. СУРЯХИН³, И.Н. ТЮРИН³, С.С. ПЕТРИКОВ¹

¹ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²Клиника ФГБОУ ВО «МГСМУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Повышение температуры тела часто развивается у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Ряд заболеваний и состояний почти облигатно приводит к повышению температуры тела, например панкреатит, сепсис, внутримозговое кровоизлияние, повреждение шейного отдела спинного мозга. Течение некоторых состояний (например, злокачественная гипертермия, тепловой удар или тиреотоксикоз) невозможно без повышения температуры тела. Подходы к управлению температурой тела до сих пор во многом остаются дискуссионными. При ведении находящихся в критическом состоянии пациентов с повышенной температурой тела часто возникают правовые вопросы, кому и каким методом проводить управление температурой тела, до какого уровня следует снижать температуру и как долго следует поддерживать этот уровень, с какой скоростью следует согревать пациента и т.д. Представленная работа представляет собой основанные на данных литературы ответы на актуальные вопросы, наиболее часто возникающие у реаниматологов при управлении температурой в практике интенсивной терапии.

Ключевые слова: управление температурой тела; индуцированная гипотермия, управляемая нормотермия; лихорадка; гипертермия; согревание, интенсивная терапия, критическое состояние.

Информация об авторах:

Попугаев К.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, e-mail: Stan.popugaev@yahoo.com

Солодов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8263-1433>

Сурияхин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>

Тюрин И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

Петриков С.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Автор, ответственный за переписку: Попугаев К.А. — e-mail: Stan.popugaev@yahoo.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Попугаев К.А., Солодов А.А., Сурияхин В.С., Тюрин И.Н., Петриков С.С. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:43-55. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903143>

Temperature management in intensive care: relevant issues

K.A. POPUGAEV¹, A.A. SOLODOV², V.S. SURYAKHIN³, I.N. TYURIN³, S.S. PETRIKOV¹

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, Moscow, Russia.

ABSTRACT

Increased body temperature often occurs in critically ill patients. A number of diseases and conditions are obligatory associated with increased body temperature, e.g. pancreatitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, cervical spinal cord injury. The course of some conditions (e.g. malignant hyperthermia, heat illness, or thyrotoxicosis) is not possible without increased body temperature. Approaches to temperature management are still being discussed in many respects. Treatment of critically ill patients with increased body temperature is often facing regular issues like for whom and how to manage body temperature, to what level to reduce temperature, how long to maintain such level, what rate of warming should be used, etc. This paper through a review of literature addresses relevant issues that are commonly raised by the intensivists regarding temperature management in an intensive care unit.

Key words: body temperature management, induced hypothermia, controlled normothermia, fever, hyperthermia, warming, intensive care, critical illness.

Information about the authors:Popugaev K.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, e-mail: Stan.popugaev@yahoo.comSolodov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8263-1433>Suryakhin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>Tyurin I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>Petrikov S.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>**TO CITE THIS ARTICLE:**

Popugaev KA, Solodov AA, Suryakhin VS, Tyurin IN, Petrikov SS.

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya. 2019;3:43-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903143>

Введение и актуальность проблемы

Повышение температуры регистрируется у 23–70% общереанимационных пациентов и 30–89% нейрореанимационных больных [1–3]. При сепсисе частота лихорадки достигает 80–90%, а в 10–20% наблюдений развивается спонтанная гипотермия [4]. Высокая температура способна вызвать непосредственное повреждение клеток. Описан целый спектр патофизиологических механизмов. Высокая температура повышает проницаемость клеточных мембран и нарушает трансмембранный транспорт белков и ионов, приводя к внутриклеточному накоплению натрия и кальция. Происходит нарушение синтеза белков и ДНК [5]. При температуре 40 °С описано повреждение матрикса ядра клетки, а при температуре около 41 °С — гибель клетки вследствие необратимого повреждения белковых внутриклеточных систем, а также по причине или апоптоза, или некроза [5–7]. Клетки, находящиеся в митозе, существенно более подвержены высокой температуре. Существуют физиологические механизмы клеточной протекции. Одним из наиболее эффективных защитных механизмов является система белков теплового шока, синтез которых активируется повышением температуры тела [8]. Белки теплового шока способны возвращать белкам четвертичную структуру, утраченную при воздействии на них высокой температуры. При необратимом изменении белковой структуры белки теплового шока транспортируют денатурированные протеины к органеллам для их утилизации. Белки теплового шока способны предотвращать апоптоз, индуцированный патогенами. Кроме того, белки теплового шока принимают непосредственное участие в поддержании температурного гомеостаза. Так, белок теплового шока 70 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов при помощи НК- κ B.

Температура 38,3–39,5 °С приводит к активации иммунного ответа: повышается эффективность разрушения микроорганизмов за счет активации механизмов функционирования врожденного иммунитета, происходит активация макрофагов, повышается способность лимфоцитов мигрировать к очагу воспаления [9]. Повышенная до такого уровня температура тела оказывает непосредственное ингибирующее воздействие на вирусы, некоторые бактерии и грибы [10]. Большинство антибактериальных препаратов демонстрируют свою наибольшую эффективность при температуре 38,3–39,5 °С [11]. При повышении температуры тела до 40 °С и выше происходит угнетение иммунного ответа за счет дисфункции нейтрофилов и макрофагов [12].

При повышении температуры на 1 °С основной обмен увеличивается на 10%. Мышечная дрожь увеличивает величину теплопродукции и основной обмен в 4–6 раз, что соответственно приводит к пропорциональному повышению продукции углекислоты [13]. При температуре 40,5 °С в течение 30 мин происходят расширение капилляров, венозный стаз и экстравазация жидкости в интерстициальное пространство [14]. Выраженная лихорадка и гипертермия вызывают транслокацию бактерий и токсинов из желудочно-кишечного тракта в кровоток, вызывая полиорганную дисфункцию, ухудшение исходов и повышение летальности [15–17]. Скорость клубочковой фильтрации заметно снижается, а уровни мочевины и креатинина достоверно повышаются при повышении температуры тела выше 40,5 °С [18]. Лихорадка и гипертермия вызывают дилатацию клубочковых сосудов, кровоизлияния в интерстициальное пространство почки, сосудистый стаз, а также активацию ренин-ангиотензиновой системы и гипоперфузию почек [18, 19]. Часто развивающийся рабдомиолиз еще больше ухудшает ситуацию, вызывая острое почечное повреждение [19]. Высокая температура приводит к развитию артериальной гипотензии по дистрибутивному типу с высоким сердечным выбросом и низким сосудистым сопротивлением. Вместе с непосредственным влиянием температуры на просвет сосудов большую роль в снижении сосудистого тонуса играет вазодилатация, развивающаяся вследствие гиперпродукции оксида азота. Развиваются разнообразные нарушения ритма сердца [20]. Характерные для лихорадки и гипертермии расширение сосудов и стаз крови также характерен и для коронарных сосудов. В результате происходит повышение уровня тропонина, более значимое у пациентов с неблагоприятным исходом [21]. При температуре более 40 °С снижается печеночный кровоток, повышается уровень печеночных ферментов, развивается печеночная дисфункция [22]. Тромбоцитопения, тромбоцитопатия, коагулопатия, ДВС и геморрагический синдром описаны при выраженной лихорадке и гипертермии [23].

Таким образом, нарушения температурного гомеостаза и проблема управления температурой тела у реанимационных пациентов имеют колоссальное значение для интенсивной терапии. Актуальные вопросы, наиболее часто возникающие у реаниматологов при управлении температурой в практике интенсивной терапии, и соответственно ответы мы разделили на четыре раздела: I) дефиниции, методологические и технические особенности управления температурой тела у реанимационных пациентов; II) управление температурой тела у общереанимационных пациентов;

III) управление температурой тела у пациентов после остановки сердца; IV) управление температурой тела у нейрореанимационных пациентов.

I. Дефиниции, методологические и технические особенности управления температурой тела

Какую температуру следует считать нормальной и какую — патологической у реанимационного пациента?

В норме температура тела составляет 36,8 °C с индивидуальными колебаниями от 35,6 до 38,2 °C [24]. Температура тела меняется в течение дня с минимальными значениями в ранние утренние часы и максимальными — в вечерние [25]. Реанимационные пациенты утрачивают циркадные ритмы, в том числе и нормальные суточные колебания температуры тела [26—28]. Температура тела 35,5 °C и ниже является гипотермией. Причиной гипотермии могут быть инфекция, эндокринопатии или воздействие низкой температуры, случайное или намеренное и управляемое [29, 30]. Существует несколько классификаций уровней гипотермии. Вероятно, наиболее терминологически верным для реанимационного пациента является следующее разделение: 32—35,5 °C — умеренная гипотермия, 28—31,9 °C — средней выраженности гипотермия, менее 28 °C — тяжелая гипотермия [31]. Достижимая искусственно и контролируемая терапевтическими мероприятиями гипотермия называется индуцированной или терапевтической. В том случае, если у реанимационного пациента без каких-либо целенаправленных действий температура тела снижается ниже 35,5 °C, то такая гипотермия называется спонтанной. Случайной гипотермией называется снижение температуры тела при переохлаждении, вызванном воздействием на человека агрессивных факторов внешней среды [31].

Являются ли термины «лихорадка» и «гипертермия» взаимозаменяемыми синонимами?

Лихорадка (fever, pyrexia) — это повышение температуры тела выше 38,3 °C, развивающееся вследствие изменения функционирования терморегуляторного центра гипоталамуса [32]. Температура выше 39,5 °C считается выраженной лихорадкой, а длительность лихорадки более 5 сут — длительной лихорадкой [33]. В зависимости от того, какой патологический процесс привел к изменению функции гипоталамического терморегуляторного центра — инфекционный или неинфекционный, — лихорадку классифицируют соответственно на инфекционную и неинфекционную [34—36]. У реанимационного пациента наиболее частыми инфекционными причинами развития лихорадки являются пневмония, инфекция мочевыводительной системы, инфекция кровотока, инфекция области хирургического вмешательства, синусит, сепсис [37, 38]. В практике интенсивной терапии это, как правило, бактериальные инфекционные осложнения, вызванные внебольничными или внутрибольничными штаммами. Однако вместе с этим следует помнить о возможности развития грибковых, вирусных, паразитарных и протозойных инфекционных осложнений, особенно у реанимационных пациентов с иммуносупрессией или при эпидемических вспышках сезонной респираторно-вирусной инфекции [39]. Наиболее частыми причинами неинфекционной лихорадки являются травматическое и нетравматическое повреждение мозга различного генеза, травма, оперативное вмешательство, панкреатит, тромбозы, трансфузия препаратов крови, использование ряда лекарственных препаратов [40, 41]. В клинических условиях дифференцировать инфекционный и неинфекционный генез лихорадки трудно, поскольку у реанимационного паци-

ента могут одновременно сосуществовать состояния, приводящие к развитию обоих генезов лихорадки.

Гипертермия — это повышение температуры тела выше 38,3 °C, при котором терморегуляторный центр гипоталамуса сохраняет физиологический уровень целевых значений температурного гомеостаза, а повышение температуры тела происходит вследствие периферического дисбаланса между продукцией тепла и его отдачей [42]. Как правило, температура тела при гипертермии повышается выше 40 °C [43]. Причинами гипертермии являются тепловой удар, патологический ответ, часто обусловленный генетически, на лекарственные препараты (злокачественный нейролептический синдром, злокачественная гипертермия, серотониновый синдром), а также проявления эндокринопатий (тиреотоксикоз, феохромоцитомы, острая надпочечниковая недостаточность) [43]. При гипертермии антипиретические препараты — парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — неэффективны, поскольку не имеют патофизиологической точки приложения, учитывая отсутствие перенастройки терморегуляторного центра гипоталамуса. При лихорадке, наоборот, антипиретические препараты являются препаратами выбора при необходимости фармакологического снижения температуры тела [44].

Что такое нейрогенная лихорадка и как часто она развивается?

При повреждении мозга и одновременном отсутствии отчетливого очага инфекции у нейрореанимационного пациента следует заподозрить развитие нейрогенной лихорадки, которая развивается более чем у 1/2 нейрореанимационных пациентов: у 60% пациентов с ЧМТ, у 54% пациентов с САК, у 50% пациентов с геморрагическим и у 37% пациентов с ишемическим инсультом [45].

Что следует понимать под управлением температурой у реанимационного пациента?

Любое действие, проводимое с целью достижения и поддержания целевых значений температуры тела, следует рассматривать в качестве элемента управления температурой тела. Концептуально в структуре управления температурой тела выделяют управляемую нормотермию и управляемую гипотермию.

Где и каким образом необходимо измерять температуру при ее управлении у реанимационного пациента?

«Золотым стандартом» места измерения температуры ядра тела является легочная артерия. Очевидно, что подавляющему большинству реанимационных пациентов в настоящее время не проводится катетеризация легочной артерии. По данным литературы [46—49], температура в пищеводе и мочевом пузыре наиболее тесно коррелирует с температурой в легочной артерии, поэтому мониторинг температуры в этих полостях сегодня считается наиболее корректным в практике интенсивной терапии. Измерение температуры тела на барабанной перепонке, в подмышечной впадине, ротовой полости и прямой кишке не отражают температуры ядра тела и не могут быть использованы при управлении температурой тела у реанимационного пациента. Эти места измерения температуры тела рутинно используют для скрининга и динамического наблюдения за состоянием пациента вне протоколов жесткого контроля температуры тела.

Какой метод снижения температуры тела у реанимационного пациента является методом первой линии для коррекции лихорадки как инфекционного, так и неинфекционного генеза?

Для коррекции лихорадки у реанимационных пациентов используются антипиретические препараты —



Автоматические системы эндоваскулярного и наружного охлаждения с обратной связью.
Automated endovascular and external cooling systems with feedback.

НПВП и парацетамол. НПВП — диклофенак, ибупрофен, лораксикам — блокируют циклооксигеназу, уменьшают образование простагландина E_2 и корригируют работу гипоталамического центра терморегуляции. Эти препараты являются классическими антипиретическими препаратами, и традиционно используются у реанимационных пациентов, несмотря на отсутствие доказанных данных об их эффективности [50]. При проведении исследований, изучавших эффективность НПВП, было выявлено, что в группе реанимационных пациентов, получавших лораксикам, температура тела спустя 1 сут лечения была ниже на $0,6^\circ\text{C}$ по сравнению с группой, в которой не использовалась антипиретическая терапия, а при изучении эффективности ибупрофена разница температуры между группами лечения и наблюдения составила $0,9^\circ\text{C}$ [50, 51].

Парацетамол является одним из наиболее часто используемых в интенсивной терапии препаратом. Так, в Австралии, Новой Зеландии и США частота его использования составляет 58—70% [52, 53]. Вместе с этим есть медицинские сообщения, в которых частота использования парацетамола у реанимационных пациентов на порядок ниже. Так, по данным корейских и японских исследований [54], частота применения парацетамола в отделениях интенсивной терапии составляет около 10%. Парацетамол обладает антипиретическим, анальгетическим и противовоспалительным эффектами [55]. Механизм действия до конца не выяснен. Считается, что парацетамол ингибирует синтез простагландинов, в том числе в головном мозге. Это происходит за счет взаимодействия с циклооксигеназами, когда парацетамол конкурирует с арахидоновыми кислотами за места связывания с молекулами циклооксигеназ [56]. В целом парацетамол более безопасен по сравнению с НПВП.

Когда и какие методики физического охлаждения следует использовать в интенсивной терапии?

Физические методы охлаждения используются в интенсивной терапии для коррекции лихорадки, индукции и поддержания нормо- или гипотермии. При охлаждении снижаются сердечный выброс и минутная вентиляция, повышается сосудистый тонус, уменьшается проницаемость кишечной стенки [57, 58]. Физические методы охлаждения разделяются на методы наружного и эндоваскулярного охлаждения, а также автоматические и неавтоматические [59]. Автоматические системы оснащены системой обратной связи с информацией о реальной температуре пациента, поэтому имеют преимущества по сравнению с неавтоматическими, поскольку позволяют поддерживать температуру в заданных пределах. Выделяют три типа устройств для наружного охлаждения: матрасы с циркулирующим воздухом, матрасы с циркулирующей водой и гидрогелевые манжеты плотного прилегания с циркулирующей водой [59] (см. рисунок). Матрасы с циркулирующим воздухом не используются у реанимационных пациентов для охлаждения, они могут применяться для контотблуда теплым воздухом с целью купирования мышечной дрожи [60].

В каких ситуациях показана быстрая индукция гипотермии и каким образом ее можно достигнуть?

Головной мозг является органом, чрезвычайно чувствительным к первичным и вторичным факторам повреждения. В связи с этим принципиальным является максимально быстрое достижение целевой температуры тела как с целью нейропротекции, так и при коррекции рефрактерной вну-

тричерепной гипертензии. Наиболее эффективным методом быстрой индукции в нормо-, гипотермию является введение сбалансированного кристаллоидного раствора температурой 4°C в дозе 30—40 мл/кг в течение не более 30 мин [61—64]. Каждый литр такого раствора снижает температуру тела приблизительно на 1°C у пациента с массой тела 80 кг. Болюсное введение кристаллоидных растворов в дозе 30—40 мл/кг в течение 0,5 ч гипотетически может приводить к отеку легких. Однако это осложнение описано в основном в группе пациентов с острой левожелудочковой недостаточностью, развившейся вследствие инфаркта миокарда [65—67]. В других группах реанимационных пациентов развитие отека легких на фоне инфузии лежачего раствора является казуистикой. Более того, эта волемическая нагрузка часто улучшает клиническую ситуацию, поскольку позволяет компенсировать гиповолемию, которая сформировалась на фоне лихорадки.

В отделении реанимации целесообразно иметь постоянный запас лежачего раствора в холодильнике на случай необходимости проведения быстрой индукции нормо- или гипотермии. Следует помнить, что инфузия лежачего раствора не подходит для поддержания целевой температуры тела.

Какие побочные эффекты описаны у реанимационных пациентов при использовании НПВС и парацетамола для управления температурой?

Основным побочным действием НПВП являются образование язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитие желудочно-кишечного кровотечения вследствие блокады циклооксигеназы слизистой ЖКТ [68, 69]. Достаточно часто развиваются нефротоксические эффекты НПВП, обусловленные ингибированием простагландинов, особенно при гиповолемии, сопутствующей хронической болезни почек, использовании других нефротоксических препаратов [70, 71]. НПВП могут вызывать артериальную гипотензию и вазоспазм коронарных артерий, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца [72]. Кроме этого, у пациентов при использовании НПВП возможна ретенция натрия, а также развитие тромбоцитарной и печеночной дисфункции. Факторами риска развития побочных эффектов НПВП являются использование высоких доз НПВП, пожилой возраст, совместное использование глюкокортикостероидных и антикоагулянтных препаратов [73].

Наиболее серьезным побочным эффектом парацетамола является печеночная недостаточность, развивающаяся вследствие развития некроза гепатоцитов, который в свою очередь обусловлен N-ацетил-p-бензохинонимин, метаболитом парацетамола. Этот метаболит в норме образуется в печени в небольшом количестве и далее метаболизируется при помощи глутатиона. При повышении дозы парацетамола (более 10 г/сут при максимально рекомендованных 4—6 г/сут), а также при алиментарном истощении, например, у пациентов с алкоголизмом или длительно существующим парезом ЖКТ, происходят существенное повышение концентрации N-ацетил-p-бензохинонимина в гепатоцитах и их некроз [74, 75]. Длительное использование парацетамола в терапевтических дозах также способно привести к развитию печеночной дисфункции, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью использование парацетамола противопоказано [76]. Кроме печеночной дисфункции, существуют сообщения о том, что использование парацетамола может вызывать артериальную гипотензию и тромбоцитопатию [77, 78]. Однако в целом парацетамол является безопасным препаратом у реанимационных пациентов.

Как часто развивается мышечная дрожь при управлении температурой тела у реанимационных пациентов и что следует делать для ее диагностики и коррекции?

При физическом охлаждении пациента почти никогда не удается избежать активации симпатико-адреналовой системы и появления мышечной дрожи [79, 80]. При этом существенно повышаются метаболические затраты, потребность в кислороде, возрастает образование углекислоты. В результате вместо протективных эффектов индуцированной гипо-, нормотермии у пациента происходит нарастание тяжести органного повреждения [79, 81]. Для своевременного выявления и объективизации выраженности мышечной дрожи целесообразно использование специальных шкал. Чаще других используется шкала BSAS. При развитии мышечной дрожи она должна быть купирована незамедлительно.

Отделения, в которых практикуется управление температурой тела, должны иметь локальные диагностические и терапевтические протоколы коррекции мышечной дрожи. Начинать коррекцию дрожи следует с облуда теплым воздухом лица, рук и передней поверхности грудной клетки и использования парацетамола и препаратов магнезии. При неэффективности показано использование седативных, наркотических препаратов и миорелаксантов. Среди седативных и наркотических препаратов наиболее эффективными для коррекции дрожи являются альфа-2-симпатико-миметические препараты (клонидин, дексмететамидин) и трамадол [82].

Какие системные и метаболические эффекты развиваются при охлаждении?

При охлаждении происходит снижение как базовых энергетических потребностей, так и потребления кислорода клетками головного мозга. Известно, что изменение температуры тела на 1 °C приводит к снижению потребления кислорода мозгом на 5–7%. Метаболические потребности у реанимационного пациента изменяются при управлении температурой тела. Однако правильно определить реальные метаболические потребности в каждый конкретный период времени чрезвычайно трудно. Это обусловлено наличием большого числа факторов, которые одновременно повышают и снижают метаболические потребности. В связи с этим при управлении температурой тела у реанимационного пациента целесообразно измерение метаболических потребностей при помощи метаболографа.

При управлении температурой тела возможно развитие разнообразных нарушений ритма сердца, пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), водно-электролитных нарушений, дисгликемии, почечной и печеночной дисфункции, коагулопатии, инфекционных осложнений [83]. Жизненно угрожающие нарушения ритма сердца типичны для температуры тела менее 32 °C, а при температуре выше этого уровня спектр аритмии, как правило, ограничивается гемодинамически не значимой синусовой брадиаритмией. Используемые температурные режимы принципиально не влияют на моторику ЖКТ и не требуют введения в стандартные протоколы дополнительных опций, повышающих перистальтику ЖКТ [84, 85]. Умеренная гипотермия и индуцированная нормотермия не повышают частоты инфекционных осложнений у реанимационных пациентов, не оказывают принципиального влияния на динамику системных маркеров воспаления при развитии инфекционных осложнений, а сама по себе стратегия управления температурой тела не требует проведения ни антибактериальной профилактики, ни антибактериаль-

ной терапии [86–88]. Снижение температуры тела приводит к гипокалиемии, поэтому на этапах индукции и поддержания индуцированной нормо-, гипотермии следует удерживать концентрацию калия плазмы на уровне 3,0–3,5 ммоль/л, поскольку при согревании возможна неконтролируемая гиперкалиемия, обусловленная выходом калия из клетки во внеклеточное пространство [89, 90]. При исследовании газового состава артериальной крови необходима температурная коррекция [91]. В остальном подходы к инструментально-лабораторной оценке пациента при управлении температурой тела не отличаются от стандартных и общепринятых в практике интенсивной терапии [92–95]. Используемые в интенсивной терапии температурные режимы не оказывают принципиального влияния на систему гемостаза, поэтому сам по себе факт управления температурой тела не должен приводить к коррекции схемы и дозы антиагрегантных, антикоагулянтных и гемостатических препаратов, которые должны применяться в соответствии со стандартами ведения реанимационных пациентов [96, 97]. Управление температурой тела не является противопоказанием для проведения ранних реабилитационных мероприятий у реанимационных пациентов [98, 99].

Таким образом, изменение температуры тела всегда влияет на метаболизм и сопровождается системными эффектами. Однако используемые в настоящее время в практике интенсивной терапии температурные режимы являются относительно безопасными и не оказывают принципиального влияния на тактику ведения реанимационного пациента.

II. Управление температурой у реанимационных пациентов

Следует ли снижать температуру тела при развитии у общереанимационного пациента умеренной инфекционной лихорадки (38,3–39,5 °C)?

Влияние лихорадки на исходы реанимационных пациентов изучались в ряде исследований. Были получены противоречивые результаты. Часть исследований показала, что лихорадка является независимым предиктором летального исхода у реанимационного пациента, тогда как другая часть работ не выявила влияния лихорадки на исходы [1, 12, 33, 100]. Только в 2 из этих исследований при анализе влияния лихорадки на исходы учитывалось наличие или отсутствие у реанимационного пациента сепсиса или других инфекционных осложнений [12, 100]. При наличии сепсиса у реанимационного пациента лихорадка не приводила к изменению летальности [12]. Ретроспективный анализ 636 051 реанимационного пациента позволил выявить, что лихорадка выше 39 °C в 1-е сутки после поступления в отделение реанимации благоприятно влияла на исходы в том случае, если причиной поступления больного в реанимацию были сепсис или другие инфекционные заболевания и осложнения [100]. Наименьшая летальность у реанимационных пациентов с сепсисом регистрируется при пиковых значениях температуры 39–39,4 °C [100]. По данным FACE трайла, при пиковых значениях лихорадки выше 39,5 °C летальность достоверно ниже у реанимационных пациентов с инфекционной лихорадкой по сравнению с группой реанимационных пациентов с неинфекционной лихорадкой [12]. Кроме этого, развитие осложнений и побочных эффектов при использовании методик снижения температуры тела приводят к ухудшению исходов заболевания.

Таким образом, при умеренной инфекционной лихорадке (38,3—39,5 °С) у общереанимационного пациента снижение температуры тела не показано.

Следует ли снижать температуру тела у общереанимационных пациентов при выраженной (выше 39,5 °С) и длительной (дольше 5—7 сут) инфекционной лихорадке?

Существуют данные о том, что летальность достоверно выше при выраженной и длительной лихорадке. Так, летальность при выраженной лихорадке была достоверно выше, чем при температуре тела от 38,3 до 39,5 °С (20,3 и 12% соответственно; $p < 0,0001$) [1, 101]. Точно также летальность при длительной лихорадке достоверно выше по сравнению с лихорадкой, длительность которой меньше 5 сут (62,5 и 29,6% соответственно; $p < 0,0001$) [3, 102]. Целевым уровнем температуры при инфекционной лихорадке должен быть уровень умеренной лихорадки (38,3—39,5 °С), а при неинфекционной лихорадке следует стремиться к достижению нормотермии (37—38,3 °С). Это обусловлено тем, что неинфекционная лихорадка у реанимационных пациентов не имеет никаких благоприятных эффектов. При температуре выше 37,5 °С у реанимационных пациентов с неинфекционной лихорадкой отмечается тенденция к ухудшению исходов, а при температуре выше 38,3 °С достоверно ухудшаются исходы, в том числе достоверно повышается 28-суточная летальность [12].

При необходимости снижения температуры у реанимационного пациента с чего следует начинать?

Метаанализы, проведенные D. Niven и соавт. и S. Joffe и соавт. [103, 104], не выявили ни благоприятного, ни негативного влияния антипиретической терапии НПВП у реанимационных пациентов с сепсисом или другими инфекционными осложнениями на исходы. Дизайн одного из наиболее крупных рандомизированных многоцентровых трайлов по изучению влияния НПВП на исходы у реанимационных пациентов с сепсисом включал использование ибупрофена в дозе 10 мг/кг или плацебо каждые 6 ч общей дозой 8 введений [105]. В результате было получено, что в группе, получавшей ибупрофен, температура тела была достоверно ниже, но 30-суточная летальность в группах не отличалась: 37% в группе с ибупрофеном и 40% в группе плацебо. Другие исследования, меньшие по количеству включенных пациентов, также показали эффективное снижение температуры тела при использовании НПВП у реанимационных пациентов, но не смогли продемонстрировать убедительного влияния на исходы [106, 107]. При этом в половине этих исследований удалось определить позитивные тренды, а в половине — негативные тренды влияния НПВП на исходы, которые, однако, не достигали уровня статистической достоверности. Влияние парацетамола у реанимационных пациентов было изучено при проведении крупного многоцентрового ретроспективного обсервационного исследования, в которое вошли 15 818 реанимационных пациентов с самой разнообразной патологией [108]. В результате было показано, что использование парацетамола достоверно ассоциировано с уменьшением летальности. Особенностью исследования было то, что инфекционные осложнения были верифицированы только у 57,7% пациентов. Результаты проспективного рандомизированного исследования HEAT, в которое вошли 700 реанимационных пациентов с лихорадкой, продемонстрировали отсутствие влияния парацетамола на исходы у реанимационных пациентов с инфекционной лихорадкой [109].

При выборе НПВП, парацетамола или комбинации этих препаратов следует учитывать риски развития побочных эффектов используемых лекарств в каждой конкретной клинической ситуации. Обсуждение побочных эффектов НПВП и парацетамола приведено выше (см. раздел I).

Таким образом, при необходимости снижения температуры у реанимационного пациента с выраженной лихорадкой следует начинать с использования НПВП, парацетамола или комбинации этих препаратов.

Когда следует использовать физические методы охлаждения у реанимационного пациента?

Рандомизированное многоцентровое исследование, основанное на лечении 200 пациентов с септическим шоком, лихорадкой, ИВЛ и необходимостью проведения седации, изучавшее влияние на исходы наружного охлаждения до уровня нормотермии (индуцированная нормотермия: 36,5—37,0 °С), показало следующие результаты [110]. Во-первых, современные методы наружного охлаждения способны эффективно снижать температуру тела в самой тяжелой популяции пациентов с сепсисом. Во-вторых, на фоне проведения наружного охлаждения потребность в вазопрессорных препаратах достоверно снижалась в течение 48 ч. Доза симпатомиметических препаратов снижалась в 2 раза. В-третьих, было продемонстрировано достоверное снижение 14-суточной летальности в группе с наружным охлаждением по сравнению с контрольной группой. Однако не было отличий в летальности между группами за время пребывания пациента в отделении реанимации и клинике в целом. Дизайн другого исследования включал сравнение агрессивной тактики управления температурой тела у реанимационных пациентов с травмой и лихорадкой (парацетамол при температуре более 38,5 °С и физическое охлаждение при температуре выше 39,5 °С) с перmissive тактикой (использование парацетамола и наружного охлаждения при достижении температуры тела выше 40 °С) было прекращено досрочно [111]. Планировалось включить в исследование 672 пациента, но после предварительного анализа первых 82 наблюдений было выявлено достоверное повышение 28-суточной летальности в группе с агрессивной тактикой управления температурой тела. Одним из наиболее значимых факторов, который мог оказать влияние на полученные результаты и за который критикуют авторы этого исследования, является, что группу с агрессивной тактикой в 100% наблюдений составили пациенты с инфекцией, тогда как в группе с перmissive тактикой пациенты с инфекцией составили 75%, а в 25% наблюдений были пациенты с неинфекционной лихорадкой. Таким образом, при сравнении эффективности коррекции лихорадки у больных с сепсисом при помощи ибупрофена, парацетамола и наружного охлаждения было выявлено, что наибольшей эффективностью обладают методы наружного охлаждения.

Таким образом, охлаждение реанимационного пациента с выраженной инфекционной лихорадкой физическими методами показано при неэффективности фармакологического лечения, а также при нестабильной гемодинамике.

Какую тактику необходимо выбрать при гипертермии?

Лечение пациентов с гипертермией имеет свои особенности. При гипертермии неэффективны ни парацетамол, ни НПВП [112]. Обязательным является проведение этиопатогенетического лечения пациента с гипертермией. Эффективное лечение пациента со злокачественной гипертермией невозможно без использования дантролена.

При злокачественном нейролептическом синдроме необходимо как можно раньше исключить использование центральных дофаминовых антагонистов. В тяжелых случаях эффективным оказывается использование дантролена. При тепловом ударе важно как можно быстрее добиться снижения температуры тела, прежде всего методами физического охлаждения [113]. Учитывая то, что тепловой удар представляет собой провоспалительное состояние, есть данные об эффективности стероидов и рекомбинантного активированного протеина С [114, 115]. При гипертермии у пациентов с серотониновым синдромом важно вовремя диагностировать это состояние и отменить серотонинергические препараты. Иногда может потребоваться физическое охлаждение.

Когда следует проводить индуцированную гипотермию у общереанимационных пациентов?

Индуцированная гипотермия у реанимационных пациентов с инфекционными осложнениями ухудшает исходы, поэтому она не используется в рутинной клинической практике. Одним из немногих показаний для проведения умеренной гипотермии (32–35 °С) у реанимационного пациента является невозможность добиться адекватного напряжения кислорода крови при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациента с тяжелым респираторным дистресс-синдромом [116]. Гипотермия в такой ситуации необходима для снижения сердечного выброса и уравнивания экстракорпорального минутного кровообращения и собственного минутного объема кровообращения, если не удается снизить сердечный выброс менее агрессивными методами.

Когда необходимо проводить активное согревание общереанимационного пациента?

Необходимость согревания пациентов со случайной гипотермией, развившейся вследствие переохлаждения, не вызывает сомнений [117]. В наиболее тяжелых ситуациях, когда гипотермия привела к асистолии или, когда функционирование сердечно-сосудистой системы неэффективно, используются такие экстракорпоральные методики поддержания жизнеобеспечения, как вено-артериальная ЭКМО [118]. При ЭКМО согревание пациента происходит гораздо эффективнее по сравнению со стандартными методиками.

В последние годы появилась концепция об эффективности индуцированной умеренной гипертермии у реанимационных пациентов с сепсисом и гипотермией [119]. Эта гипотеза основана на убедительных данных о том, что пациенты с «септической гипотермией» имеют достоверно худшие исходы по сравнению с пациентами с сепсисом и умеренной лихорадкой (38,–39,5 °С). Так, по данным одного из исследований, посвященного анализу исходов в зависимости от того, какой максимальный уровень температуры был у пациента во время течения септического процесса, было выявлено, что летальный исход развивался у 14% пациентов с нормотермией, у 22% пациентов с температурой 35,–35,9 °С, у 38% пациентов с температурой 32–34,9 °С, у 60% пациентов с температурой ниже 32 °С, у 18% пациентов с умеренной лихорадкой, у 21% пациентов с выраженной лихорадкой и у 30% пациентов со смешанными нарушениями температурного гомеостаза [120]. Другие авторы демонстрируют схожие результаты [33, 109, 120, 121]. В связи с этим было сделано предположение, что согревание пациента с «септической гипотермией» окажет благоприятное воздействие на исходы. Однако должны быть проведены серьезные многоцен-

тровые исследования, которые проверят состоятельность этой гипотезы.

III. Управление температурой тела у пациентов после остановки сердца

С какой целью следует проводить управление температурой тела у пациентов после остановки сердца?

В интенсивной терапии существуют всего лишь два состояния, при которых охлаждение пациента до определенных целевых значений достоверно улучшает неврологический и общий исход заболевания за счет предотвращения уже начавшегося повреждения головного мозга. Это пациенты после остановки сердца и новорожденные с ишемически гипоксическим повреждением головного мозга. Другими словами, управление температурой тела у этих групп нейрореанимационных пациентов должно проводиться в рутинной клинической практике при отсутствии противопоказаний [59]. Следует иметь в виду, что пациенты, у которых первый зафиксированный после остановки сердца ритм представлял собой фибрилляцию желудочков или желудочковую тахикардию, имели лучшие исходы по сравнению с пациентами с электромеханической диссоциацией или асистолией в качестве первого с момента остановки сердца зафиксированного ритма [67]. Тем не менее индуцированное снижение температуры тела показано всем пациентам после остановки сердца и с отсутствием восстановления сознания после восстановления кровообращения.

Существуют ли противопоказания к управлению температурой тела у пациентов после остановки сердца?

Нейропротекция означает, что терапевтическое воздействие, обладающее нейропротективным потенциалом, проводится пациенту с уже поврежденным мозгом, и оно направлено не только на предотвращение дальнейшего повреждения мозга, но и на то, чтобы создать условия для восстановления поврежденных клеток мозга. Сознание является интегративным показателем отсутствия грубого структурного повреждения мозга. Исходя из этого, сохранное сознание у пациента после восстановления кровообращения является показателем отсутствия грубого повреждения мозга. Сохранный мозг не требует нейропротекции, поэтому пациенту не нужно проводить индуцированную гипо- или нормотермию, если после остановки сердца и последующего восстановления кровообращения у него восстановилось сознание.

Весь спектр патофизиологических феноменов, повреждающих головной мозг, реализуется в течение нескольких часов после остановки сердца и последующего восстановления кровообращения. В связи с этим спустя 12 ч уже нет оснований рассчитывать на нейропротекторные эффекты индуцированной гипо- или нормотермии. Вместе с этим все негативные и побочные эффекты индуцированного снижения температуры тела будут сохраняться, поэтому начинать управление температурой тела спустя 12 ч после восстановления кровообращения нецелесообразно и опасно [59, 67].

Индуцированное снижение температуры тела у пациентов с установленным ранее диагнозом некурабельного заболевания и остановкой сердца, безусловно, не изменит прогноз по основному заболеванию. В связи с этим нейропротекторные эффекты индуцированной гипо- или нормотермии не изменят исход заболевания, поэтому управление температурой тела в таких ситуациях является противопоказанным.

Какая целевая температура, скорость ее достижения и длительность ее поддержания должны быть у пациента после остановки сердца?

В 2002 г. были опубликованы исследования высокого уровня доказательности об эффективности индуцированной гипотермии (33—35 °С) у пациентов после остановки сердца [122, 123]. С тех пор индуцированная гипотермия стала стандартом в оказании помощи этой категории нейроанестезиологических пациентов. В период с 2002 по 2013 г. было получено большое количество достоверных данных, демонстрирующих позитивные эффекты гипотермии. В 2013 г. появились первые исследования, которые продемонстрировали отсутствие отличий в исходах между группами пациентов, у которых целевыми значениями температуры были 33—35 и 36 °С соответственно [124]. С этого времени стало считаться возможным поддержание целевой температуры тела 36 °С у пациентов после остановки сердца. В связи с этим следует акцентировать внимание на двух важных моментах. Во-первых, 36 °С не является нормотермией для реанимационного пациента — это все равно гипотермия. Во-вторых, в период 2013—2017 гг. результаты лечения пациентов после остановки сердца ухудшились по сравнению с предыдущим историческим периодом [125]. Вероятно, это связано с тем, что удерживать температуру около 36 °С тяжелее, чем 33—35 °С, поскольку при более низкой температуре происходит более выраженное угнетение терморегуляторного центра гипоталамуса, мышечная дрожь возникает реже и менее выражена [126, 127].

Гипотермию у пациентов после остановки сердца следует проводить, как минимум в течение 24 ч, возможно, необходим более длительный период поддержания гипотермии [128, 129]. Согревать пациента следует медленно.

IV. Управление температурой тела в других группах нейроанестезиологических пациентов

Каким должен быть целевой уровень температуры при развитии лихорадки у пациентов с инсультом (ишемическим и геморрагическим), аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (аСАК), черепно-мозговой травмой (ЧМТ)?

Лихорадка у нейроанестезиологических пациентов увеличивает метаболические потребности мозга и выраженность его ишемического повреждения, вызывает вазодилатацию церебральных сосудов, приводит к внутричерепной гипертензии [130]. В связи с этим лихорадка должна быть предотвращена или своевременно купирована. Основным вопросом заключается в том, какой температурный режим управления температурой тела является предпочтительнее у нейроанестезиологических пациентов с нейрогенной лихорадкой — управляемая норма- (37—38,3 °С) или гипотермия (менее 37 °С). Взвешивая риск и пользу от управления температурой тела, складывается впечатление, что следует рутинно поддерживать индуцированную нормотермию у нейроанестезиологических пациентов с нейрогенной лихорадкой [131—133].

Какими должны быть скорость индукции охлаждения при лихорадке у нейроанестезиологического пациента и длительность управления температурой?

Патологические эффекты лихорадки реализуются незамедлительно при ее развитии, поэтому лихорадка должна быть купирована как можно быстрее. При этом профилактическое начало охлаждения до момента повышения температуры тела нецелесообразно, поскольку такая тактика

приводит к развитию осложнений и побочных эффектов охлаждения при отсутствии достоверного улучшения результатом лечения. Длительность управления температурой тела у нейроанестезиологических пациентов должна быть не менее 48 ч. У пациентов с ЧМТ или геморрагическим инсультом и внутричерепной гипертензией описаны более благоприятные исходы при агрессивном управлении температурой тела в течение 5 сут, а при аСАК и церебральной ангиоспазме — в течение 14 сут [134]. В эти временные периоды максимально воздействие факторов вторичного повреждения головного мозга — внутричерепной гипертензии и церебральной ангиоспазма.

Какое место следует отвести индуцированной гипотермии в коррекции внутричерепной гипертензии?

Индуцированная гипотермия используется у пациентов с любой нейроанестезиологической патологией при внутричерепной гипертензии, резистентной к другим, менее агрессивным опциям интенсивной терапии. Вместе с деконпрессивной гемикраниэктомией и барбитуровой комой гипотермия относится к терапии второй линии коррекции внутричерепной гипертензии [135—143]. Вторая линия означает, что эти опции обладают определенными побочными эффектами и осложнениями, поэтому их следует применять только тогда, когда предполагаемая польза от этих методов выше предполагаемого риска развития осложнений. Гипотермия продемонстрировала свою эффективность в подгруппе наиболее тяжелых нейроанестезиологических пациентов. Так, при ЧМТ внутричерепное давление было достоверно ниже в группе пациентов, которым проводилась гипотермия в сочетании с барбитуровой комой по сравнению с пациентами, которым проводили только барбитуровую кому [144]. Контроль над ВЧД был успешнее в группе пациентов с ЧМТ, которым проводили гипотермию [145].

При внутримозговом кровоизлиянии гипотермия может улучшить как неврологические, так и общие исходы. Благоприятный эффект гипотермии обусловлен ее влиянием на перифокальный отек. Однако с учетом патогенетических особенностей внутримозгового кровоизлияния гипотермия должна быть длительной — не менее 8—10 сут [88]. Свою наибольшую эффективность гипотермия демонстрирует в группе пациентов с обширным кровоизлиянием с объемом гематомы 25—64 мл, т.е. в группе пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом [146]. У пациентов с аСАК и рефрактерной внутричерепной гипертензией использование гипотермии в течение 10—14 сут может улучшить исходы, в том числе отдаленные неврологические исходы [147—151].

При эпилептическом статусе гипотермия, даже кратковременная, проводимая в течение 24 ч, приводит к более эффективному контролю над электрической активностью мозга [152, 153]. Исследование HYBERNATUS показало, что гипотермия позволяет избежать электрической генерализации патологической судорожной активности при коррекции эпилептического статуса [154].

Какой должна быть скорость согревания и имеет ли она принципиальное значение для нейроанестезиологических пациентов?

Общепринятым считается, что одной из причин отсутствия благоприятных эффектов от управления температурой тела у нейроанестезиологического пациента является неадекватно быстрое согревание [144, 145]. При этом в полном объеме реализуется весь спектр негативных патогенетических эффектов лихорадки, рецидивирует отек мозга, нарастает зона ишемии мозга, повышается внутричерепное дав-

ление. При согревании удержать температуру тела труднее, чем во время поддержания охлаждения. Это связано с тем, что после этапа охлаждения достаточно часто реализуется феномен ребаунд-эффекта, и у пациента развивается лихорадка [144, 145]. Кроме этого, управлять температурой тела, когда она приближается к нормальным значениям, труднее, чем при гипотермии, поскольку с повышением температуры происходит активация терморегуляторных гипоталамических центров.

Скорость согревания в ситуациях, когда управление температурой тела проводится с целью нейропротек-

ции, не должна превышать 0,25 °С/ч, а в ситуациях, когда целью охлаждения — коррекция внутричерепной гипертензии, скорость согревания не должна превышать 0,05—0,1 °С/ч [142, 144, 145]. Таким образом, у наиболее тяжелой группы пациентов с ЧМТ, аСАК, геморрагическим инсультом этап согревания должен занимать 3—5 сут. По данным литературы [131, 132, 134], такой подход к этапу согревания может улучшить исходы заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2008;36:1531-1535.
- Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S273-S278.
- Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25:668-673.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36:1330-1349.
- Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2002;43:33-56.
- Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40–46 °C): cell killing and molecular events. *Int J Hyperther.* 2008;24(1):3-15.
- Dieing A, Ahlers O, Hildebrandt B, et al. The effect of induced hyperthermia on the immune system. *Prog Brain Res.* 2007;162:137-152.
- Didelot C, Schmitt E, Brunet M, et al. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;172:171-198.
- Li Z, Perlik V, Feleder C, Tang Y, Blatteis CM. Kupffer cell-generated PGE2 triggers the febrile response of guinea pigs to intravenously injected LPS. *Am J Physiol — Reg I.* 2006;290:R1262-R1270.
- Khanna MR, Bhavsar SP, K apadnis BP. Effect of temperature on growth and chemotactic behaviour of *Campylobacter jejuni*. *Lett Appl Microbiol.* 2006;43:84-90.
- Mackowiak PA, Marling-Cason M, Cohen RL. Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Infect Dis.* 1982;145:550-553.
- Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group: Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care.* 2012;16:R33.
- Horvath SM, Spurr GB, Hutt BK, Hamilton LH: Metabolic cost of shivering. *J Appl Physiol.* 1956;8:595-602.
- Vlad M, Ionescu N, Ispas AT, et al. Morphological changes during acute experimental short-term hyperthermia. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51:739-744.
- Lambert GP. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:185-190.
- Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience.* 2009;161:926-939.
- Hausfater P, Hurtado M, Pease S, et al. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intens Care Med.* 2008;34:1377-1383.
- Mustafa S, Elgazzar AH, Essam H, et al. Hyperthermia alters kidney function and renal scintigraphy. *Am J Nephrol.* 2007;27:315-321.
- Badoer E. Role of the hypothalamic PVN in the regulation of renal sympathetic nerve activity and blood flow during hyperthermia and in heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298:F839-F846.
- Akhtar MJ, al-Nozha M, al-Harthi S, Nouh MS. Electrocardiographic abnormalities in patients with heat stroke. *Chest.* 1993;104:411-414.
- Pease S, Bouadma L, Kermarrec N, et al. Early organ dysfunction course, cooling time and outcome in classic heatstroke. *Intens Care Med.* 2009;35:1454-1458.
- Deja M, Ahlers O, Macguill M, et al. Changes in hepatic blood flow during whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2010;26:95-100.
- Etulain J, Lapponi MJ, Patrucchi SJ, et al. Hyperthermia inhibits platelet hemostatic functions and selectively regulates the release of alpha-granule proteins. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1562-1571.
- Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA.* 1992;268:1578-1580.
- Kirkness CJ, Burr RL, Thompson HJ, Mitchell PH. Temperature rhythm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8:380-390.
- Gazendam JA, Van Dongen HP, Grant DA, et al. Altered circadian rhythmicity in patients in the ICU. *Chest.* 2013;144:483-489.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36:1330-1349.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1394-1396.
- Megarbane B, Axler O, Chary I, et al. Hypothermia with indoor occurrence is associated with a worse outcome. *Intensive Care Med.* 2000;26:1843-1849.
- Brivet F, Carras PM, Dormont J, et al. Hypothermia, a pertinent clinical prognostic factor in severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1994;22:533-534.
- Brown DJA. Hypothermia. In: Tintinalli JE, editor. *Emergency Medicine.* 8th ed. New York: McGraw Hill, 2015;1357-1365.
- Zimmerman JL, Hanania NA. Hyperthermia. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, editors. *Principles of critical care.* 3rd ed. New York (NY): McGraw-Hill Inc, 2005;1678.
- Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:811-816.
- Cunha BA, Shea KW. Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:185-209.
- Marik PE. Fever in the ICU. *Chest.* 2000;117:855-869.
- Niven DJ, Leger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management. *J Intensive Care Med.* 2012;27:290-297.
- Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet.* 2003;361(9374):2068-2077.
- Bagshaw SM, Laupland KB: Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:67-71.
- Kushimoto S, Yamanouchi S, Endo T, et al. Body temperature abnormalities in nonneurological critically ill patients: a review of the literature. *Journal of Intensive Care.* 2014;2:14.
- Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1278-1280.
- Hocker SE, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol.* 2013;70:1499-1504.
- Macallan DC. Hyperthermia and pyrexia. In: Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM, eds. *Oxford textbook of critical care.* 1st ed. Oxford (UK): OUP, 1999;797.
- Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Critical Care.* 2016;20:247.

44. Doyle JF, Schortgen F. Should we treat pyrexia? And how do we do it? *Critical Care*. 2016;20:303.
45. Rincon F, Hunter K, Schorr C, et al. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *J Neurosurg*. 2014;121:950-960.
46. Knapik P, Rychlik W, Duda D, Golyszny R, Borowik D, Ciesla D. Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(2):208-212.
47. Markota A, Palfy M, Stozar A, Sinkovic A. Difference Between Bladder and Esophageal Temperatures in Mild Induced Hypothermia. *J Emerg Med*. 2015;49(1):98-103.
48. Haugk M, Stratil P, Sterz F, Krizanac D, Testori C, Uray T, Koller J, Behringer W, Holzer M, Herkner H. Temperature monitored on the cuff surface of an endotracheal tube reflects body temperature. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1569-1573.
49. Krizanac D, Stratil P, Hoerburger D, Testori C, Wallmueller C, Schober A, Haugk M, Haller M, Behringer W, Herkner H, et al. Femoro-iliac artery versus pulmonary artery core temperature measurement during therapeutic hypothermia: an observational study. *Resuscitation*. 2013;84(6):805-809.
50. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:912-918.
51. Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, et al. Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care*. 2004;8:R474-R482.
52. Niven DJ, Stelfox HT, Laupland KB. Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: a systematic review and metaanalysis. *J Crit Care*. 2013;28:303-310.
53. Selladurai S, Eastwood GM, Bailey M, Bellomo R. Paracetamol therapy for septic critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care Resusc*. 2011;13:181-186.
54. Drewry AM, Ablordepey EA, Murray ET, et al. Antipyretic Therapy in Critically Ill Septic Patients: A Systematic Review and Metaanalysis. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):806-813.
55. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: Is there a cyclooxygenase 3? *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31:S202-S210.
56. Mitchell JA, Akarasereonont P, Thiernemann C, et al. Selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:11693-11697.
57. Poblete B, Romand JA, Pichard C, et al. Metabolic effects of i.v. propacetamol, metazolol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. *Br J Anaesth*. 1997;78:123-127.
58. Giraud R, et al. Cardiac index during therapeutic hypothermia: which target value is optimal? *Critical Care*. 2013;17:214.
59. Polderman KH. How to stay cool in the intensive care unit? Endovascular versus surface cooling. *Circulation*. 2015;132:152-157.
60. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, et al. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care*. 2007;11:R91.
61. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1101-1120.
62. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlborn D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation*. 2007;115(24):3064-3070.
63. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest — a feasibility study. *Resuscitation*. 2005;64(3):347-351.
64. Polderman KH, Rijsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2744-2751.
65. Bernard SA, Smith K, Finn J, Hein C, Grantham H, Bray JE, Deasy C, Stephenson M, Williams TA, Straney LD, Brink D, Larsen R, Cotton C, Cameron P. Induction of therapeutic hypothermia during out-of-hospital cardiac arrest using a rapid infusion of cold saline: the RINSE Trial (Rapid Infusion of Cold Normal Saline). *Circulation*. 2016;134(11):797-805.
66. Kohlhauer M, Mongardon N, Tissier R. Letter by Kohlhauer et al Regarding Article, Induction of therapeutic hypothermia during out-of-hospital cardiac arrest using a rapid infusion of cold saline: the RINSE Trial (Rapid Infusion of Cold Normal Saline). *Circulation*. 2017;135(8):s94-s95.
67. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*. 2008;371(9628):1955-1969.
68. Hammond NE, Boyle M. Pharmacological versus non-pharmacological antipyretic treatments in febrile critically ill adult patients: a systematic review and metaanalysis. *Aust Crit Care*. 2011;24:4-17.
69. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A metaanalysis. *Ann Intern Med*. 1991;115:787-796.
70. Pirson Y, van Ypersele de Strihou C. Renal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical relevance. *Am J Kidney Dis*. 1986;8:338-344.
71. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;106:13S-24S.
72. Greisman LA, Mackowiak PA. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:241-245.
73. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340:1888-1899.
74. Moling O, Cairon E, Rimenti G, et al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther*. 2006;28:755-760.
75. Farrell GC. The hepatic side effects of drugs. *Med J Aust*. 1986;145:600-604.
76. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:87-93.
77. Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, et al. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2005;103:712-717.
78. Hersch M, Raveh D, Izbicki G. Effect of intravenous propacetamol on blood pressure in febrile critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1205-1210.
79. Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, et al. The effects of physical treatment on induced fever in humans. *Am J Med*. 1999;106:550-555.
80. Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M. Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology*. 1995;83:491-499.
81. O'Donnell J, Axelrod P, Fisher C, Lorber B. Use and effectiveness of hypothermia blankets for febrile patients in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1208-1213.
82. Madden K, Hill M, May TL, et al. The implementation of targeted temperature management: an evidence-based guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2017;287-294.
83. Kollmar R. *Therapeutic hypothermia — principles, indications, practical application*. 1st ed. Bremen: UNI-MED, 2012;78-84.
84. Dobak S, Rincon F. Enteral feeding during induced hypothermia after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2016;86(16).
85. Williams ML, Nolan JP. Is enteral feeding tolerated during therapeutic hypothermia? *Resuscitation*. 2014;85(11):1469-1472.
86. Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, Hayashi N, Ohashi Y. Prolonged mild therapeutic hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma*. 2015;32(7):422-429.
87. Perrone S, Szabo M, Bellieni CV, Longini M, Bango M, Kelen D, Treszl A, Negro S, Tataranno ML, Buonocore G. Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic ischemic brain injury. *Pediatr Neurol*. 2010;43(4):236-240.
88. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Doerfler A, Schwab S, Kollmar R. Mild prolonged hypothermia for large intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;18(2):178-183.
89. Mirzoyev SA, McLeod CJ, Bunch TJ, Bell MR, White RD. Hypokalemia during the cooling phase of therapeutic hypothermia and its impact on arrhythmogenesis. *Resuscitation*. 2010;81(12):1632-1636.
90. Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Intensive Care Med*. 1983;9(5):275-277.
91. Eastwood GM, Suzuki S, Lluch C, Schneider AG, Bellomo R. A pilot assessment of alpha-stat vs pH-stat arterial blood gas analysis after cardiac arrest. *J Crit Care*. 2015;30(1):138-144.
92. Ettleson MD, Arguello V, Wallia A, Arguelles L, Bernstein RA, Molitch ME. Hyperglycemia and insulin resistance in cardiac arrest patients treated with moderate hypothermia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2010-E2014.
93. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, Kaukonen KM, Meretoja A, Tatlisumak T, Kaste M. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2014;45(2):486-491.
94. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, Meert KL, Browning B, Pemberton VL, Page K, et al. Therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med*. 2017;376(4):318-329.
95. Beca J, McSharry B, Erickson S, Yung M, Schibler A, Slater A, Wilkins B, Singhal A, Williams G, Sherring C, et al. Hypothermia for traumatic brain

- injury in children—A phase II randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2015;43(7):1458-1466.
96. Wu TC, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):275-284.
 97. Seule M, Keller E. Hypothermia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2012;16(Suppl 2):A16.
 98. Hodgson CL, Berney S, Harrold M, Saxena M, Bellomo R. Clinical review: early patient mobilization in the ICU. *Crit Care.* 2013;17(1):207.
 99. Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, Churilov L, Dewey HM, Donnan GA, Bernhardt J. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke.* 2011;42(1):153-158.
 100. Young PJ, Saxena M, Beasley R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med.* 2012;38:437-444.
 101. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. *J Crit Care.* 2012;27:428-433.
 102. Kiekkas P, Velissaris D, Karanikolas M, et al. Peak body temperature predicts mortality in critically ill patients without cerebral damage. *Heart Lung.* 2010;39:208-216.
 103. Niven DJ, Stelfox HT, Laupland KB: Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: A systematic review and metaanalysis. *J Crit Care.* 2013;28:303-310.
 104. Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Resus.* 2011;13:125-131.
 105. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:912-918.
 106. Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, et al. Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care.* 2004;8:R474-R482.
 107. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, et al. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Crit Care.* 2010;14:R125.
 108. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, et al. Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. *Critical Care.* 2015;19:162.
 109. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2215-2224.
 110. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al.: Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1088-1095.
 111. Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt).* 2005;6:369-375.
 112. Heled Y, Fleischmann C, Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2013;24:85-96.
 113. Vicario SJ, Okabajue R, Haltom T. Rapid cooling in classic heatstroke: effect on mortality rates. *Am J Emerg Med.* 1986;4:394-398.
 114. Yang T, Ho W-Y, Shih M-F, et al. Effects of combination treatment with dexamethasone and mannitol on neuronal damage and survival in experimental heat stroke. *Biol Pharm Bull.* 2010;33:1522-1528.
 115. Chen CM, Hou CC, Cheng KC, et al. Activated protein C therapy in a rat heat stroke model. *Crit Care Med.* 2006;34:1960-1966.
 116. Kimmoun A, Vanhuyse F, Levy B. Improving blood oxygenation during venovenous ECMO for ARDS. *Intensive Care Med.* 2013;39:1161-1162.
 117. Paal P, Gordon L, Strapazzon G, et al. Accidental hypothermia — an update. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2016;24:111.
 118. Kosinski S, Darocha T, Jarosz A, et al. Clinical course and prognostic factors of patients in severe accidental hypothermia with circulatory instability rewarmed with veno-arterial ECMO — an observational case series study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2017; 25:46.
 119. Joung PJ, Bellomo R. Fever in sepsis: is it to be hot. *Critical Care.* 2014;18:109.
 120. Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, et al. Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness. *Crit Care Med.* 2012;40:145-151.
 121. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Wood LD. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:10-14.
 122. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-563.
 123. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-556.
 124. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197-2206.
 125. Bray JE, Stub D, Bloom JE, Segan L, Mitra B, Smith K, Finn J, Bernard S. Changing target temperature from 33 to 36 °C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: a before and after study. *Resuscitation.* 2017;113:39-43.
 126. Rittenberger JC, Guyette FX, Tisherman SA, DeVita MA, Alvarez RJ, Callaway CW. Outcomes of a hospital-wide plan to improve care of comatose survivors of cardiac arrest. *Resuscitation.* 2008;79(2):198-204.
 127. Donnino MW, Rittenberger JC, Gaieski D, Cocchi MN, Giberson B, Peberdy MA, et al. The development and implementation of cardiac arrest centers. *Resuscitation.* 2011;82(8):974-978.
 128. Laish-Farkash A, Matetzky S, Kassem S, Haj-Iahia H, Hod H. Therapeutic hypothermia for comatose survivors after cardiac arrest. *IMAJ.* 2007;9(4):252-266.
 129. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, Tateishi Y, Nakanishi K, Kitamura N, Hirasawa H. Duration of well-controlled core temperature correlates with neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1838-1844.
 130. Zoerle T, Carbonara M, Zanier ER, et al. Rethinking neuroprotection in severe traumatic brain injury: toward bedside neuroprotection. *Front Neurol.* 2017;8:354.
 131. Cariou A, Payen J-F, Asehnoune K, et al. Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care.* 2017;7:70.
 132. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD001048.
 133. Madden LK, DeVon HA. A systematic review of the effects of body temperature on outcome after adult traumatic brain injury. *J Neurosci Nurs.* 2015;47:190e-203e.
 134. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012;43:1711e37.
 135. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, Bohn DJ, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med.* 2008;58:2447-2456.
 136. Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj.* 2012;26:899-908.
 137. Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg.* 2000;93:546-549.
 138. Qiu WS, Liu WG, Shen H, Wang WM, Hang ZL, Zhang Y, et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin J Traumatol.* 2005;8:27-32.
 139. Qiu W, Shen H, Zhang Y, Wang W, Liu W, Jiang Q, et al. Non-invasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci.* 2006;13:995-1000.
 140. Qiu W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, et al. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care.* 2007;22:229-235.
 141. Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2011;26:311-315.
 142. Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol.* 2003;59:381-385.
 143. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg.* 1993;79:363-368.
 144. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med.* 2002;28:1563-1573.
 145. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2015;373:2403-2412.
 146. Kollmar R, Juettler E, Huttner HB, Dorfner A, Staykov D, Kallmuenzer B, et al. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German—Austrian clinical trial. *Int J Stroke.* 2012;7:168-172.

147. Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E. Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15:240-248.
148. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2009;64:86-92.
149. Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfäusler B, et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. *Stroke.* 2009;40:e657-e665.
150. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, Lee K, Claassen J, Connolly ES, et al. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery.* 2010;66:696-700.
151. Karnatovskaia LV, Lee AS, Festic E, Kramer CL, Freeman WD. Effect of prolonged therapeutic hypothermia on intracranial pressure, organ function, and hospital outcomes among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;21:451-461.
152. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringner MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2008;9:189-197.
153. Ren GP, Su YY, Tian F, Zhang YZ, Gao DQ, Liu G, et al. Early hypothermia for refractory status epilepticus. *Chin Med J.* 2015;128:1679-1682.
154. Bennett AE, Hoesch RE, DeWitt LD, Afra P, Ansari SA. Therapeutic hypothermia for status epilepticus: a report, historical perspective, and review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;126:103-109.
155. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med.* 2016;375:2457-2467.

Поступила 10.03.19

Received 10.03.19

Принята в печать 20.05.19

Accepted 20.05.19