

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И.Бурназяна»

Попугаев К.А.

ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА

МОНОГРАФИЯ

**Москва
2024**

УДК 616.36-003
ББК 54.1/57.4стд2-49
П95

Попугаев К.А. Температура тела. Монография – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. 40 с.

Автор:

Попугаев К.А. – к.м.н, доцент кафедры Медико-биологического Университета Инноваций и Непрерывного Образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Рецензенты:

Киров М.Ю. – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ.

Ошоров А.В. – д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии с курсом нейронаук, врач реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ.

Монография посвящена широкому спектру вопросов, касающихся температуры тела в анестезиологии-реаниматологии. Рассмотрены как физиологические механизмы поддержания температурного гомеостаза, так и патофизиологические аспекты его нарушений. Подробно обсуждена гетерогенность феномена повышения и понижения температуры тела в анестезиологии-реаниматологии. Показана необходимость дифференциации инфекционной лихорадки, неинфекционной лихорадки и гипертермии при повышении температуры тела, а также спонтанной и индуцированной гипотермии при снижении температуры тела. Описаны современные подходы к мониторингу и управлению температурой тела при различных состояниях и заболеваниях в анестезиологии-реаниматологии. Обсуждены осложнения и побочные эффекты, ассоциированные с управлением температурой тела. Монография рассчитана на анестезиологов-реаниматологов, а также на неврологов, нейрохирургов, кардиологов и студентов медицинских факультетов.

ISBN 978-5-93064-000-0

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
ГЛАВА 1. Физиология температурного гомеостаза	7
ГЛАВА 2. Дефиниции концепции управления температурой тела	15
ГЛАВА 3. Методики управления температурой тела в анестезиологии-реаниматологии.....	23
ГЛАВА 4. Периоперационный период: нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.....	37
ГЛАВА 5. Остановка сердца: нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.....	42
ГЛАВА 6. Нейрореанимационные состояния при церебральных катастрофах: нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.....	53
ГЛАВА 7. Критические состояния в общереанимационной практике: нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.....	70
ГЛАВА 8. Осложнения терапевтической нормотермии и гипотермии	88
Список литературы.....	93
Предметный указатель	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
аСАК	– аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние
ВВ-ЭКМО	– вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации
ГЭБ	– гемато-энцефалический барьер
ИК	– искусственное кровообращение
НПВП	– нестероидные препараты противовоспалительные
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
РДС	– респираторный дистресс-синдром
ЦНС	– центральная нервная система
ЧД	– частота дыхания
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
Quad	– quadro
TRP*	– Transient Receptor Potential катионный канал с переходным потенциалом
TRPA	– катионный канал с переходным потенциалом, подсемейство А
TRPM	– катионный канал с переходным потенциалом, подсемейство М
TRPV	– катионный канал с переходным потенциалом, подсемейство V

Введение

Анестезиология-реаниматология является наиболее молодой специальностью из числа клинических дисциплин. Цель специальности анестезиология-реаниматология заключается в поддержании жизненно важных функций организма во всех ситуациях, когда это необходимо. Такая необходимость возникает либо при проведении хирургических вмешательств, либо при развитии критических состояний вследствие различных травм или заболеваний. Во время хирургических вмешательств пациент нуждается в защите от хирургической травмы и в создании условий безопасного функционирования жизненно важных органов. Во время критических состояний может развиваться дисфункция любого органа и любой системы, что требует от анестезиолога-реаниматолога проведения мероприятий, направленных на профилактику органной дисфункции, раннюю ее диагностику, а также адекватную и эффективную коррекцию возникших нарушений.

Таким образом, анестезиология-реаниматология представляет собой уникальную в своем роде специальность, которая ориентирована не на патологию какой-либо определенной системы органов, а на состояния, обусловленные нарушениями витальных функций. Это, по-сути, клиническая патофизиология критических состояний. Патофизиология изучает причины и механизмы нарушений гомеостаза, его восстановления, а также механизмы танатогенеза. Исходя из этого, краеугольным для специальности анестезиология-реаниматология являются инструментально-лабораторный мониторинг за состоянием гомеостаза, а также методики коррекции, замещения и временного управления нарушенными жизненно важных функций.

Одним из параметров гомеостаза, который поддерживаются организмом в наиболее узких пределах, является температура тела. Вместе с этим именно температура тела подвержена существенным колебанием во время многих, если не при всех критических состояниях. Температурный дисбаланс является не только проявлением нарушенного гомеостаза при критическом состоянии, но и важнейшим звеном патогенеза этого состояния, а в ряде ситуаций – и непосредственной причиной развития самого критического состояния.

Таким образом, мониторинг температуры тела и управление температурой тела у пациентов во время операции или при развитии критического состояния является важнейшей задачей специальности анестезиология-реаниматология.

ГЛАВА 1.

Физиология температурного гомеостаза

Температурный гомеостаз

Температура тела является одним из наиболее тщательно регулируемых физиологических параметров [1]. Диапазон циркадных физиологических колебаний температуры тела у человека составляет всего 0.2 – 0.4 °C [2,3]. Это существенно меньше по сравнению с диапазоном колебаний других важнейших показателей гомеостаза – артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД) [1]. С возрастом человека контроль над постоянством температуры несколько ухудшается и температурный диапазон увеличивается [4]. Процесс физиологического контроля над температурой тела включает в себя афферентное восприятие температуры, центральную регуляцию и эфферентный ответ [5].

Окружающая среда, температура которой почти всегда отличается от температуры тела человека, оказывает существенное влияние на температурный гомеостаз и обуславливает целесообразность выделения поверхностной температуры и центральной температуры тела, или температуры ядра тела [6]. Афферентные термочувствительные нейроны локализуются как поверхностно, в коже, главным образом, на лице, шее, передней поверхности грудной клетки, так и глубинно, во внутренних органах. [7]. Так, например, на лице содержится в 5 раз больше термочувствительных рецепторов по сравнению с другими участками тела. Функция афферентных термочувствительных рецепторов заключается в мониторинговании периферической температуры тела и, соответственно, изменений температуры окружающей среды. Глубинные термочувствительные нейроны сканируют температуру внутренних органов.

На поверхности рецепторов афферентных термочувствительных нейронов расположены ионные каналы – TRP (Transient Receptor Potential). Ионные каналы TRP, или каналы перемещенного рецепторного потенциала – это суперсемейство

трансмембранных белков, преобразующих физические и химические стимулы в изменение потенциала клеточной мембраны и концентрации уровня внутриклеточного кальция, вторичного мессенджера. Это в итоге приводит к генерации нервного импульса. Помимо терморегуляции TRP каналы участвуют в большом количестве различных физиологических процессов – ноцицепции, липогенезе, нейрогенезе, регуляции функции сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной системы [8].

Как минимум 6 TRP каналов являются непосредственными сенсорами афферентного звена терморегуляции. Два TRP канала (TRPA1 и TRPM8) – это холодовые сенсоры, инициирующие потенциал действия нейрона в ответ на температуру ниже 17°C и 28°C, соответственно [9,10]. Четыре TRP канала (TRPV1,2,3,4) – это тепловые сенсоры, инициирующие потенциал действия нейронов при воздействии различных температур в пределах от 25°C до 52°C [11]. Активация некоторые из этих TRP каналов происходит не только в ответ на определенную температуру, но и на химические стимулы. Так ионный канал TRPV3, активирующийся при температуре 31°–39°C, также триггирует камфора [12]. Трудно поверить в эффективность камфоры при лихорадке, однако, именно активацией TRPV3 ионного канала можно объяснить механизм снижения температуры тела при воздействии камфоры на кожные покровы пациента.

Холодовые афферентные импульсы распространяются по А-дельта нервным волокнам, а тепловые афферентные импульсы – по С нервным волокнам [13]. Далее нейрональная информация от терморецепторов поступает в центры терморегуляции спинного и головного мозга преимущественно по спиноталамическому тракту, локализирующемуся в передних столбах спинного мозга [14]. У человека наивысшая роль в центральной регуляции температурного гомеостаза принадлежит гипоталамусу [15]. Терморегуляторные нейроны локализованы в ростральном отделе преоптической области гипоталамуса [16].

Именно эта область гипоталамуса является высшим терморегуляторным центром, куда попадает вся нейрональная афферентная информация о температуре тела [16]. После анализа полученной информации происходит инициация эфферентного терморегуляторного ответа. Выраженность и длительность эфферентного ответа зависит от фактической температуры тела и целевого температурного уровня, на который настроены нейроны преоптического ядра гипоталамуса. Таким образом, важнейшая функция терморегуляторного центра гипоталамуса заключается в поддержании определенного заданного значения температуры, которое в норме составляет около 37°C.

В последнее время термин «заданное значение температуры тела» трансформировался в термин «точка теплового баланса», который четче отражает физиологию и патофизиологию температурного гомеостаза. Поддержание температуры тела на стабильном уровне происходит за счет строгого соответствия между образованием и тратой теплоты [17]. Эфферентное звено температурного гомеостаза, принципы функционирования которого будут описаны ниже, имеет принципиальное значение в поддержании теплового баланса.

Регуляция температурного гомеостаза

Существует два типа эфферентного ответа в поддержании температурного гомеостаза – поведенческий и автономный. Инициация поведенческого эфферентного ответа реализуется, главным образом, при изменении температуры кожи, а автономного – при изменении температуры органов и тканей брюшной и грудной полости, а также структур спинного и головного мозга [18,19]. Глубинные афферентные рецепторы приблизительно поровну распределены в различных структурах, определяющих температуру ядра тела – брюшная, грудная полость, спинной, головной мозг [19].

Поведенческий эфферентный ответ заключается в выборе одежды, соответствующей температуре окружающей среды, создании комфортных условий пребывания при помощи

отопления или кондиционирования помещения. В этой связи поведенческий эфферентный ответ для поддержания температурного гомеостаза является эффективным и надежным методом терморегуляции и обеспечения адекватного теплового баланса. Инициация автономного эфферентного ответа происходит в условиях, когда поведенческий эфферентный ответ оказывается невозможным, недостаточным или неадекватным. Вазоконстрикция, вазодилатация, мышечная дрожь и потоотделение являются физиологическими механизмами автономного эфферентного ответа

Коррекция температуры тела при ее повышении происходит за счет реализации двух механизмов автономного эфферентного ответа – вазодилатации и потоотделения. Сначала развивается вазодилатация, которая в рамках терморегуляции характерна исключительно для человека. У других гомойотермных организмов вазодилатация, как механизм поддержания температурного гомеостаза, отсутствует. Реализация вазодилатации, ассоциированной с терморегуляцией, происходит за счет расширения артерио-венозных шунтов, которые функционируют по типу «включены» или «выключены» из кровотока [20,21]. Физиологические механизмы терморегуляторной вазодилатации во многом остаются неизвестными. Предполагается, что потовые железы секретируют вазоактивные вещества, например, оксид азота или НО-синтазу [22,23]. В результате происходит раскрытие артерио-венозных шунтов, объем кровотока через которые может достигать 10% сердечного выброса [21]. Это приводит к перераспределению теплоты от ядра тела к периферии с дальнейшим его рассеиванием в окружающую среду и соответствующим дальнейшим снижением температуры тела [24].

Потоотделение развивается при неэффективности вазодилатации в качестве эфферентного автономного ответа и, соответственно, при сохраняющейся повышенной температуре тела. Потовые железы, подразделяющиеся на апокриновые и эккриновые, расположены почти во всех участках кожных покровов за исключением ногтевых лож, переходной части губ, головки полового члена и малых половых губ. Плотность

экринных потовых желез существенно выше на коже лица, ладоней и стоп. На других участках тела распределение эккриновых желез неравномерное. Апокриновые потовые железы локализованы, главным образом, в коже подмышечных впадин, лица и ареола соска молочной железы.

Иннервация потовых желез осуществляется постганглионарными холинергическими нервными волокнами. Пот представляет собой ультрафильтрат плазмы. Состав пота зависит от интенсивности потоотделения, волеического статуса человека и ряда других факторов. У взрослого человека темп потоотделения может достигать 500 мл в час, а у тренированного спортсмена – 1500 мл в час [25]. Каждый грамм пота при испарении поглощает около 600 калорий. Сохраняющаяся вазодилатация существенно повышает эффективность потоотделения. Таким образом, потоотделение является эффективным механизмом теплоотдачи, особенно в условиях низкой влажности окружающей среды.

Коррекция температуры тела при ее снижении происходит за счет реализации двух механизмов автономного эфферентного ответа – вазоконстрикции и мышечной дрожи. Сначала развивается вазоконстрикция, а при ее неэффективности – мышечная дрожь. Такой автономный эфферентный ответ развивается не только при снижении температуры тела, но и при инициации лихорадки, когда в гипоталамусе происходит перенастройка точки теплового баланса. Физиологически нормальная температура тела начинает расцениваться сенсорными нейронами гипоталамического центра терморегуляции как низкая, и происходит инициация соответствующего автономного эфферентного ответа.

Суть терморегуляторной вазоконстрикции заключается в сужении артерио-венозных шунтов, прежде всего, пальцев рук и ног. Вазоконстрикция опосредована центральной стимуляцией альфа-1-адренэргических рецепторов, а также локальной стимуляцией гипотермией периферических альфа-2-адренэргических нейронов [26]. Диаметр шунтов, подверженных терморегуляторной вазоконстрикции, составляет около 100 мкм, что приблизительно в 10 раз больше

диаметра капилляров. По закону Гагена-Пуазейля, кровоток через такие шунты превышает капиллярный кровоток приблизительно в 10 000 раз. Вазоконстрикция артерио-венозных шунтов конечностей является эффективным методом сохранения тепла организмом, уменьшая его потерю, как минимум на 50%. Происходит уменьшение рассеивания теплоты в окружающую среду за счет снижения периферической температуры тела и повышения температуры ядра тела [27].

Мышечная дрожь представляет собой произвольную и несинхронную мышечную активность в виде быстрого тремора с частотой до 250 Герц, проявляющегося паттерном по типу «нарастание-убывание» [28]. При интенсивной мышечной дрожи в течение минуты может формироваться от 4 до 8 циклов «нарастания-убывания». Инициация мышечной дрожи происходит в преоптическом ядре гипоталамуса. Далее эфферентная информация проводится по медиальному переднемозговому пучку и поступает в спинальные альфамотонейроны. Последние непосредственно активируют мышцы как при спонтанной двигательной активности, так и при мышечной дрожи.

Мышечная дрожь повышает метаболизм в несколько раз. Однако образование теплоты, ассоциированной с мышечной дрожью, относительно небольшое. Оно существенно меньше, чем при осознанной напряженной мышечной работе, которая может повысить метаболизм до уровня, в 10 раз превосходящий исходный [5]. Это объясняет, почему при активной мышечной работе происходит повышение температуры тела, а произвольная мышечная дрожь представляет собой несовершенный и малоэффективный механизм образования теплоты.

Существует, так называемый, несократительный термогенез, основанный не на сокращении мышц во время дрожи, а на окислении бурого жира [29]. Бурый жир имеет соответствующий цвет за счет высокой концентрации митохондрий и находится на шее, в межлопаточной, надключичной области и в паранефральном пространстве. Норадреналин триггирует окисление бурого жира, в результате чего происходит

выделение теплоты. У человека несократительный термогенез имеет большое физиологическое значение в поддержании нормальной температуры тела исключительно в неонатальном периоде [30,31]. Это обусловлено тем, что новорожденные не могут реализовать мышечную дрожь. Затем окисление бурого жира в качестве механизма терморегуляции утрачивает свое значение [32].

Автономный эфферентный терморегуляторный ответ характеризуется тремя основными параметрами: пороговое значение, темп прироста и максимальная интенсивность ответа [5]. Пороговые значения инициации автономного терморегуляторного ответа определяют термосенсорные нейроны преоптического ядра гипоталамуса на основании афферентной информации о текущей температуре тела, поступающей от температурных рецепторов, расположенных поверхностно и глубинно. В процессе триггирования нейронов гипоталамуса принимают участие большое количество нейротрансмиттеров и биологически активных веществ: дофамин, норадреналин, ацетилхолин, 5-гидрокситриптамиин, нейропептиды, простагландин E1 и другие [33]. Пороговые значения не являются статичными показателями, они могут варьировать в течение суток в пределах 0.5 – 1°C, соответствуя циркадным ритмам [34]. Большое количество различных физиологических и патологических факторов оказывают влияние на величину пороговых значений у каждого конкретного человека в каждый конкретный момент времени. Среди факторов, которые оказывают наибольшее влияние на величину пороговых значений триггирования эфферентного терморегуляторного ответа, следует выделить следующие: физическая нагрузка, прием пищи, фаза менструального цикла, инфекция, гипер-, гипотиреоз, а также различные препараты, например, никотин, алкоголь, седативные препараты и так далее [1,35].

Высокая температура триггирует одновременно вазодилатацию и потоотделение. Низкая температура триггирует последовательно вазоконстрикцию, вначале, и затем – мышечную дрожь. У женщин по сравнению с мужчинами по-

роговые значения на $0.3 - 0.5^{\circ}\text{C}$ выше как для потоотделения, так и для вазоконстрикции [36]. В физиологических условиях температура тела поддерживается в интервале между температурным уровнем, который триггирует потоотделение и вазоконстрикцию. Этот температурный интервал называется «нулевой зоной», или «межпороговым интервалом», который в норме составляет всего $0.2 - 0.4^{\circ}\text{C}$ [5].

Межпороговый интервал отражает температурный баланс, поддерживаемый термосенсорными нейронами преоптического ядра гипоталамуса за счет адекватного функционирования афферентного и эфферентного звеньев температурной регуляции. При достижении температуры тела, соответствующего пороговому значению активации автономного эфферентного терморегуляторного ответа, развивается вазодилатация, потоотделение или вазоконстрикция и мышечная дрожь. При отсутствии возвращения температуры тела в межпороговый интервал выраженность автономного эфферентного терморегуляторного ответа будет нарастать. Темп прироста этого ответа отражает скорость нарастания соответствующего механизма автономного эфферентного терморегуляторного ответа вплоть до его максимальной интенсивности. Каждый из механизмов автономного эфферентного терморегуляторного эффекта имеет свой предел, после которого он утрачивает свою эффективность.

ГЛАВА 2.

Дефиниции концепции управления температурой тела

Нормальная температура тела, гипотермия, лихорадка, гипертермия

Нормальной температурой, с точки зрения реаниматолога, является интервал 36.0–37.5 °C [37]. Искусственное снижение температуры до нормальных значений и поддержание этого уровня называется терапевтической, или индуцированной нормотермией [37]. Искусственное снижение температуры и ее поддержание ниже 36 °C называется терапевтической, или индуцированной гипотермией. Умеренной гипотермией считается температура 34.0–36,0 °C. При необходимости использования терапевтической гипотермии в клинической практике анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии в настоящее время применяют исключительно режим умеренной гипотермии. Режим выраженной (глубокой) индуцированной гипотермии 28–32 °C используют исключительно в кардиохирургической практике во время операций с искусственным кровообращением. Непреднамеренное снижение температуры тела ниже нормальных значений называется переохлаждением [38].

Повышение температуры тела выше 37.5 °C в практике анестезиологии-реаниматологии представляет собой гетерогенное явление, и может быть проявлением двух принципиально различных патофизиологических процессов: лихорадки и гипертермии. Лихорадка развивается при изменении точки теплового баланса вследствие перенастройки установочного уровня терморегуляторного центра гипоталамуса на более высокий показатель. Принципиально важным, с точки зрения патогенеза, терапевтической тактики и прогностического значения, является разделение лихорадки на инфекционную и неинфекционную. Непосредственной причиной как инфекционной, так и неинфекционной лихорадки является синтез простагландинов преоптического ядра гипоталамуса [39]. При инфекционной лихорадке это происходит

в ответ на гиперсекрецию цитокинов и интерлейкинов, обусловленных вирусной, бактериальной, грибковой, протозойной инвазией.

Неинфекционная лихорадка может развиваться как при церебральных катастрофах, так и при различных экстрацеребральных заболеваниях и состояниях. При церебральной патологии синтез простагландинов преоптического ядра происходит либо в результате воздействия на диэнцефальные структуры эксайтотоксичных нейротрансмиттеров, либо вследствие непосредственного повреждения этих анатомических структур. Причиной формирования неинфекционной лихорадки при экстрацеребральной патологии, является воздействие на диэнцефальные структуры цитокинов, образующихся, например, при панкреонекрозе, тяжелой травме, обширных хирургических вмешательствах и многих других неинфекционных заболеваниях [40,41]. Циркулирующие в крови биологически активные вещества могут проникать через неповрежденный гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Наиболее часто встречающиеся клинические состояния и заболевания, ассоциированные с развитием неинфекционной лихорадки, приведены в табл. 1.

Таблица 1.

**Клинические состояния и заболевания,
ассоциированные с неинфекционной лихорадкой**

Церебральные катастрофы	Экстрацеребральная патология
Инсульт (ишемический, геморрагический)	Тяжелая травма
Черепно-мозговая травма	Обширные хирургические вмешательства
Гипоксическо-шемическое повреждение мозга	Панкреонекроз
Эпилептический статус	Тромбофлебит
Опухоль хиазмально-селлярной области с преимущественно с супраселлярным ростом, в том числе, в периоперационном периоде	Повреждение шейного отдела спинного мозга (quad-лихорадка)

Высшим терморегуляторным центром у человека являются диэнцефальные структуры, прежде всего, преоптическое ядро гипоталамуса. В этой связи особый интерес представляют клинические ситуации, при которых лихорадка развивается при повреждении других отделов ЦНС. Ярким примером является, так называемая, quad-лихорадка, развивающаяся при повреждении шейного отдела спинного мозга. На рис. 1 приведено КТ-исследование шейного пациента с болезнью Бехтерева, который поступил в нашу клинику после дорожно-транспортного происшествия. Автомобиль на относительно невысокой скорости врезался, и пациент получил травму по типу хлыста. Учитывая наличие у пациента болезни Бехтерева, произошел тяжелый перелом с вовлечением спинного мозга, формированием тетраплегии и устойчивой лихорадки.

Термин “QUAD” имеет происхождение от слова “QUADRO”, обозначающего тетрапарез, формирующийся при повреждении шейного отдела спинного мозга [42,43]. Характеризуется quad-лихорадка крайне высокой ($>40.5^{\circ}\text{C}$) температурой, резистентной к жаропонижающей терапии. Патогенез quad-лихорадки остается во многом неизвестным. Интересным является то, что у некоторых животных, например, у птиц высшим терморегуляторным центром ЦНС являются структуры шейного отдела спинного мозга [44]. У человека центры автономной регуляции спинного мозга и ствола мозга также играют определенную роль в терморегуляции [45]. Однако в физиологических условиях они

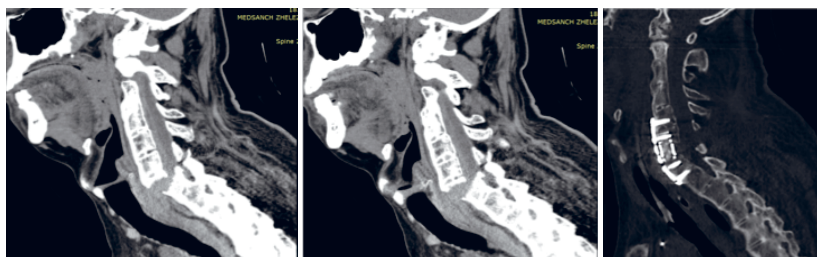


Рис. 1. КТ-исследование шейного отдела позвоночника пациента с quad-лихорадкой до и после хирургической стабилизации позвоночника.

оказываются полностью иерархически подчиненными регулирующему влиянию диэнцефальных структур головного мозга. При повреждении нейрональных структур спинного мозга и ствола головного мозга, вероятно, происходит грубая дисрегуляция терморегуляции, при которой диэнцефальные структуры лишаются возможности адекватной терморегуляции. В результате развивается выраженная и резистентная лихорадка.

Дисбаланс между теплопродукцией и теплоотдачей приводит к развитию гипертермии [46]. В табл. 2 приведено сравнение этиопатогенетических и клинических особенностей лихорадки и гипертермии.

Принципиальными патогенетическими особенностями гипертермии, отличающей ее от лихорадки, является сохранность нормальной физиологической точки теплового баланса терморегуляторного центра гипоталамуса, а также диаметрально противоположный режим функционирования механизмов эфферентного ответа. В отличие от лихорадки, при которой эти механизмы направлены на достижение и поддержание нового уровня температуры тела, при гипертермии эффекторные механизмы направлены на снижение

Таблица 2.

**Сравнение этиопатогенетических и клинических особенностей
лихорадки и гипертермии.**

Критерий	Лихорадка	Гипертермия
Точка температурного баланса	Повышена	Не изменена
Причина	Повышение уровня простагландинов диэнцефальных структур	Дисбаланс между теплопродукцией и теплоотдачей
Эффекторный ответ	Направлен на согревание	Направлен на охлаждение
Уровень температуры тела	Как правило, 37,5 – 39,0 °С	Как правило, 39,0 – 40,5 °С
Эффективность антипиретиков (парацетамол, НПВП)	Эффективны	Не эффективны

температуры тела. Гипертермия развивается, поскольку резерв эффекторных механизмов снижения температуры тела оказывается недостаточным в связи с избыточной теплопродукцией [47].

Измерение и мониторинг температуры тела

В практике анестезиологии-реаниматологии используют интермиттирующий и непрерывный мониторинг температуры тела. Непрерывный мониторинг более точен, но трудозатратнее и технически сложнее. В анестезиологической практике интермиттирующий мониторинг температуры тела допустим при кратковременных вмешательствах, не превышающих 30 минут, и не предполагающих использование ингаляционных анестетиков или деполяризующих мышечных релаксантов. При более длительных операциях, в том числе выполняемых под регионарными методами обезболивания, высок риск развития непреднамеренной гипотермии, а ингаляционные анестетики и деполяризующие мышечные релаксанты являются триггерами злокачественной гипертермии [48]. Непрерывный мониторинг температуры необходим для раннего выявления как непреднамеренной интраоперационной гипотермии, так злокачественной гипертермии.

В практике интенсивной терапии интермиттирующий мониторинг температуры допустим при отсутствии необходимости проведения терапевтической нормо- или гипотермии. Однако при гипотетическом или реальном возникновении необходимости управления температурой тела у реанимационного пациента ее мониторинг должен быть исключительно непрерывным. Интермиттирующий мониторинг не позволяет своевременно выявить быстрые изменения температуры, например, у нейрореанимационных пациентов, что приводит к неадекватной лечебной тактике и повышает риск развития неблагоприятного исхода заболевания [49-51].

Практика анестезиологии-реаниматологии в области управления температурой тела уникальна, поскольку только у этих пациентов актуален вопрос о локации измерения. Если в других областях клинической медицины используют

исключительно измерение периферической температуры тела, то в анестезиологии-реаниматологии место измерения температуры и ее мониторинга имеет большое значение.

В физиологических условиях между температурой ядра и периферической температурой существуют градиент, составляющий, как правило 0.5 – 1.0 °C [52]. В условиях длительного анестезиологического пособия или критического состояния этот градиент может увеличиваться до нескольких градусов Цельсия. Эта важная патофизиологическая особенность реанимационных пациентов обуславливает необходимость измерения и мониторинга температуры именно ядра тела. При необходимости управления температурой тела мониторинг температуры ядра становится обязательным. В табл. 3 указаны локации, где можно проводить мониторинг температуры ядра и периферической температуры тела.

Таблица 3.

Локации измерения и мониторинга температуры тела.

Температура ядра тела	Периферическая температура
- Легочная артерия - Головной мозг - Нижняя треть пищевода - Мочевой пузырь	- Подмышечная впадина - Ротовая полость - Барабанная перепонка - Прямая кишка
Преимущества	
- Точность измерения - Т ядра соответствует Т органов-мишеней - Позволяет эффективно достигать цели при проведении физического охлаждения	- Неинвазивность измерения - Простота использования - Дешевизна устройств
Недостатки	
- Инвазивность измерения - Дороговизна устройств	- Меньшая точность измерения - Недостоверность целеполагания для управления Т с помощью физических методов при высоком градиенте Т ядра и периферической Т

«Золотым стандартом» локации измерения и мониторинга температуры ядра тела является легочная артерия [53]. Катетер легочной артерии Свана-Ганса имеет термистор, позволяющий в режиме реального времени проводить мониторинг температуры ядра тела (Рис. 2). В настоящее время использование катетера Свана-Ганса перестало быть рутинным в силу множества причин, оставаясь актуальным почти исключительно для периоперационного периода у незначительной доли кардиохирургических пациентов. В современной клинической практике доступными локациями измерения и мониторинга температуры ядра являются нижняя треть пищевода и мочевого пузыря. Температура этих локаций достоверно коррелирует с температурой легочной артерии [54]. Ограничением измерения температуры в мочевом пузыре является олигоанурия, при которой температура этой локации приближается по своим значениям к периферической температуре [55]. Преимущества и недостатки мониторинга температуры ядра и периферической температуры тела указаны в табл. 3.



Рис. 2. Установленный катетер легочной артерии Свана-Ганса на рентгенограмме грудной клетки.

В анестезиологической практике мониторинг температуры ядра целесообразно проводить при длительных обширных операциях, когда высока вероятность незапланированной гипотермии или формирования высокого градиента между температурой ядра и периферической температурой тела. В реанимационной практике мониторинг температуры ядра абсолютно необходим при управлении температурой тела (индуцированная нормо-, гипотермия). Мониторинг температуры ядра целесообразен при нестабильном состоянии пациента, когда вероятно формирование высокого градиента между температурой ядра и периферической температурой тела. Также мониторинг температуры ядра целесообразен при состояниях, на исход которых негативное влияние оказывает лихорадка.

ГЛАВА 3.

Методики управления температурой тела в анестезиологии-реаниматологии

Согревание пациента

В практике анестезиологии-реаниматологии методики согревания используют преимущественно при двух клинических ситуациях: незапланированная гипотермия в периоперационном периоде и переохлаждение, которое часто сочетается с отморожениями различной степени тяжести. Проблема переохлаждения представляет собой отдельную проблему. В этой связи проблема переохлаждения не рассматривается в рамках представленной монографии, а читателю, интересующемуся проблематикой переохлаждения, автор предлагает к изучению замечательные обзоры, посвященные этой тематике [54,56].

Непреднамеренная гипотермия в периоперационном периоде является серьезной проблемой для всех пациентов хирургического профиля, которым выполняют длительные и обширные хирургические вмешательства. Причины развития незапланированной гипотермии в периоперационном периоде, механизмы ее развития, а также последствия будут подробно описаны в следующей главе. Профилактика развития непреднамеренной гипотермии в периоперационном периоде и ее коррекция включает в себя следующие направления: (1) согревание внутривенно вводимых растворов; (2) использование согревающих матрасов; (3) использование согревающих фенов-одеял [57].

При обширных и длительных хирургических вмешательствах объем интраоперационной инфузии почти всегда достигает существенных значений даже в отсутствии массивной кровопотери [58]. В условиях массивной кровопотери объем инфузионно-трансфузионной терапии превышает объем циркулирующей крови, иногда кратно. Безусловно, согревание внутривенно вводимых растворов является надежным методом профилактики развития и коррекции непреднамеренной интраоперационной гипотермии [59].

Использование согревающих матрасов и фенов-одеял в периоперационном периоде у хирургических пациентов, подвергающихся длительным и обширным операциям, является «золотым стандартом» и должно рутинно использоваться у всех пациентов этой популяции [60]. В подавляющем большинстве ситуаций согревание хирургического пациента в периоперационном периоде не представляет существенных трудностей при правильном использовании устройств для согревания инфузионных сред, матрасов и фенов-одеял.

Охлаждение пациента

В отличие от вопросов согревания пациента для профилактики развития и коррекции непреднамеренной периоперационной гипотермии, проблема охлаждения анестезиологического или реанимационного больного при развитии у него лихорадки или гипертермии является существенно более трудной и многогранной. В практике анестезиологии-реаниматологии существует два метода снижения температуры тела пациента: фармакологический и физический [61].

Как было указано выше, лихорадка и гипертермия являются отражением различных патофизиологических состояний, которые отличаются друг от друга, прежде всего, сохранностью физиологического уровня целеполагания терморегуляции гипоталамическими структурами. При лихорадке этот уровень патологически изменен, становясь более высоким. Это и обуславливает повышение температуры тела, поскольку терморегуляторные триггеры и эффекторные ответы начинают функционировать в соответствии с измененным уровнем точки температурного баланса. При гипертермии уровень целеполагания терморегуляции гипоталамическими структурами остается в физиологических пределах, но ресурс эффекторного ответа оказывается недостаточным для купирования дисбаланса между теплопродукцией и теплоотдачей. Учитывая эти патофизиологические отличия лихорадки и гипертермии, лечебные подходы к снижению температуры тела будут также отличаться.

***Фармакологический метод
снижения температуры тела при лихорадке
и гипертермии.***

Фармакологическая группа лекарственных препаратов, снижающих температуру тела при лихорадке, называется анипиретические, или жаропонижающие препараты. К этому классу принадлежат нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол (ацетоминофен). Обе группы препаратов влияют на уровень простагландина E₂ в синапсах нейронов преоптического ядра гипоталамуса [63,64]. Механизм действия НПВП хорошо известен, и он обусловлен блокадой циклооксигеназы. Механизм действия парацетамола изучен меньше, однако, также предполагается его влияние на уровень простагландинов диэнцефальной области. Эффективность НПВП и парацетамола в целом сопоставима, однако, есть данные о большей эффективности парацетамола [64].

Как НПВП, так и парацетамол обладает рядом побочных эффектов. НПВП обладают нефротоксичностью, негативными эффектами на функцию тромбоцитов, миелосупрессивными эффектами, а также ulcerогенными свойствами, повышая риск развития желудочно-кишечного кровотечения. Для более подробного ознакомления с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики НПВП целесообразно обратиться к следующим обзорам [65,66].

Парацетамол обладает дозозависимой гепатотоксичностью [62]. Безопасной терапевтической дозой парацетамола является 4 гр/сут. При необходимости с большой осторожностью можно использовать парацетамол в суточной дозе до 6 грамм. Дальнейшее повышение суточной дозы существенно и достоверно повышает риск развития гепатотоксичности. Последняя также с большой долей вероятности будет реализована при комбинированном использовании даже небольших доз парацетамола и этилового спирта [67]. Патогенез гепатотоксичности обусловлен истощением глутатиона на фоне комбинированного влияния парацетамола и этилового спирта. Нужно иметь в виду, что далеко не всегда

сочетанное применение парацетамола и этилового спирта предполагает целенаправленное использование последнего пациентом с целью опьянения. Иногда такое сочетанное применение является нецеленаправленным и остается незамеченным. При изготовлении ряда препаратов используется этиловый спирт. Например, для изготовления парентеральной формы нимодипина применяют этиловый спирт. При церебральном вазоспазме вследствие аневризматического субарахноидального кровоизлияния рутинно используют парентеральную форму нимодипина и парацетамол в связи с часто развивающейся лихорадкой у этой популяции пациентов. Развитие гепатотоксичности в такой клинической ситуации может стать вполне реальным сценарием. Для более подробного ознакомления с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики парацетамола целесообразно обратиться к следующим обзорам [68,69].

Традиционным для отечественной медицинской школы является использование в качестве жаропонижающих препаратов наркотических анальгетиков, а также комбинации анальгина (метамизола натрия) и антигистаминных препаратов первого поколения, чаще всего, супрастина. Как было указано выше, жаропонижающими препаратами являются те, которые влияют на уровень простагландинов в области преоптического ядра гипоталамуса. Наркотические анальгетики и антигистаминные препараты не влияют на концентрацию простагландинов. Строго говоря, эти препараты не являются жаропонижающими, и не могут быть использованы в качестве первой линии при коррекции лихорадки. Наркотические анальгетики действительно приводят к снижению температуры тела, но за счет уменьшения порога триггирования соответствующего автономного эффекторного ответа (вазоконстрикция, потоотделение) [70]. В этой связи наркотические препараты могут быть эффективны как при лихорадке, так и при гипертермии. Однако механизм их действия существенно отличается от классических жаропонижающих препаратов. Влияют ли каким-либо образом антигистаминные препараты на терморегуляторный баланс при лихорадке или гипертермии в настоящее время не известно.

Метамизол натрия является жаропонижающим препаратом, поскольку его основной метаболит 4-N-метиламиноантипирин является ингибитором синтеза простагландинов, в том числе и в преоптическом ядре гипоталамуса [71]. Однако метаболиты метамизола натрия обладают настолько выраженными токсическими эффектами, что во многих странах этот препарат законодательно запрещен к использованию в клинической практике [72]. В этой связи следует воздержаться от использования метамизола натрия в практике анестезиологии-реаниматологии с целью снижения температуры тела пациентов.

Гипертермия развивается при достаточно широком спектре различных заболеваний и состояний, каждое из которых имеет свои патогенетические механизмы [73]. Вне зависимости от этиопатогенеза все состояния, при которых развивается гипертермия, будут резистентны к жаропонижающим препаратам, но могут оказаться эффективными наркотические анальгетики. Вместе с этим для большинства заболеваний или состояний, проявляющихся гипертермией, будут эффективны специфические фармакологические модальности (Табл. 4).

При неэффективности фармакологического снижения температуры тела и при необходимости ее коррекции, как при лихорадке, так и при гипертермии следует использовать физические методы управления температурой тела. Следует подчеркнуть, что, тактика инициации физических методов охлаждения существенно отличается при инфекционной лихорадке, неинфекционной лихорадке и при гипертермии. При инфекционной лихорадке физические методы охлаждения применяют казуистически редко. При неинфекционной лихорадке у пациентов с церебральными катастрофами физическое охлаждение используют часто, а его инициация происходит почти незамедлительно после повышения температуры тела, не дожидаясь благоприятных эффектов фармакологического метода. При неинфекционной лихорадке, обусловленной экстрацеребральной патологией, отношение к использованию физических методов охлаждения

Таблица 4.

Этиопатогенетические варианты состояний, проявляющихся гипертермией, и ее фармакологическая коррекция

Состояние/ заболевание	Этиология	Патогенез	Патогенетическая фармакологическая коррекция
Тепловой удар	Повышение температуры окружающей среды	Отсутствие возможности реализации механизмов теплоотдачи	-
Злокачественная гипертермия	Фармакогенетическое заболевание с триггерами в виде галогенсодержащих анестетиков и мышечных релаксантов	Накопление Ca^{2+} в клетке, активация АТФазы и митохондрией, аэробного и анаэробного окисления, неконтролируемое сокращение мышц, гиперпродукция теплоты.	Дантролен
Нейролептический синдром	Уменьшение дофаминергической нейротрансмиссии при использовании нейролептиков, антиэметиков	Метаболические нарушения с мышечной ригидностью и гиперпродукцией теплоты	Отмена препарата-триггера, назначение дофаминергических препаратов (Амантадин)
Серотониновый синдром	Повышение серотонинергической нейротрансмиссии при использовании антидепрессантов, линезолида	Метаболические нарушения с мышечной ригидностью и гиперпродукцией теплоты	Отмена препарата-триггера, назначение ципрогептадина
Тиреотоксический криз	Избыток тиреоидных гормонов	Разобщение процессов окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, гиперпродукция теплоты	Тиамзол, бета-блокаторы, гидрокортизон (при наличии надпочечниковой дисфункции)

существенно более сдержанное, по сравнению с ситуацией при церебральной патологии. При гипертермии физические методы следует начинать, как можно раньше, вместе с фармакологическими препаратами, патогенетически уменьшающими теплопродукцию. Более того, при ряде клинических ситуаций, связанных с развитием гипертермии, последняя в принципе не имеет возможности патогенетического фармакологического воздействия. Например, при тепловом ударе следует использовать исключительно физические методы охлаждения, поскольку эффективные фармакологические опции отсутствуют.

Физические методы охлаждения

Среди методик физического охлаждения пациента, которые используют в практике анестезиологии-реаниматологии, следует выделить общепризнанные и альтернативные (Табл. 5). К общепризнанным относятся методики наружного, внутрисосудистого и экстракорпорального охлаждения пациента. К альтернативным методикам относится охлаждение слизистой носоглотки и шеи.

Прежде чем перейти к описанию этих методик, следует обсудить этапы охлаждения пациента. Выделяют три этапа: (1) введение (индукция) в гипо- или нормотермию, (2) поддержание гипо- или нормотермии и (3) согревание пациента.

В зависимости от клинической ситуации и показаний, по которым принято решение об охлаждении пациента, введение, или индукция охлаждения пациента может быть быстрой или постепенной. Для постепенной индукции следует использовать методики наружного или внутрисосудистого охлаждения пациента, указанные в табл. 5. Однако ряд ситуаций требуют быстрой индукции. Например, при выраженной лихорадке

Таблица 5.

**Методики физического охлаждения пациента
в анестезиологии-реаниматологии.**

Методики охлаждения	Скорость снижения температуры
Наружное охлаждение	
Матрасы (Blanketroll, TrueCool, Гипотерм)	0.15 – 1.25 °C/час [74,75]
Нательные адгезивные манжеты (Arctic Sun)	0.6 – 1.5 °C/час [74,75]
Внутрисосудистое охлаждение	
Внутривенный катетер с системой наружной циркуляции жидкости (Thermogard)	0.7 – 2.1 °C/час [75,76]
Экстракорпоральное охлаждение	
Высокопоточное искусственное кровообращение (ЭКМО, ИК)	~ 4 °C/час [77]
Альтернативные методики охлаждения	
Охлаждение носоглотки (BeneChill, CoolStat)	0.4 – 1.0 °C/час [78,79]
Охлаждение шеи (шейный воротник)	0.2 – 0.6 °C/час [80]

Примечание: ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация;
ИК – искусственное кровообращение

у пациента с резистентной внутричерепной гипертензии необходимо быстро снизить температуру тела до целевых значений во избежание вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и развития у пациента смерти мозга.

Наиболее эффективным методом быстрого снижения температуры тела является введение ледяного кристаллоидного раствора в дозе 30 мл/кг в течение 30 минут [81]. Скорость снижения температуры при использовании этого метода достигает 1 – 2 °С в час. В качестве инфузионного раствора подходит любой кристаллоидный раствор – это может быть 0.9% раствор натрия хлорида или сбалансированный кристаллоидный раствор по типу Стерофундина или Ионостерила. Важно избегать использования гипоосмолярных растворов, которые могут приводить к нарастанию отека мозга и формированию/нарастанию внутричерепной гипертензии [82]. Оптимальная температура раствора составляет 4 °С. В отделениях нейрореанимации должен быть создан запас ледяного кристаллоидного раствора, поскольку необходимость его использования может появиться в любое время.

Метод предполагает введение достаточно большого объема инфузии в течение короткого периода времени. Так, пациент с массой тела 100 кг должен получить 3000 мл кристаллоидного раствора в течение 30 мин. С этой целью необходимо использовать несколько венозных доступов с параллельным использованием нескольких систем для внутривенного введения. Несмотря на кажущуюся агрессивность метода, он является безопасным, что подтверждает наш личный опыт и данные литературы [83]. Вместе с этим, следует подчеркнуть, что метод болюсного введения ледяного кристаллоидного раствора может быть использован однократно, он подходит исключительно для индукции охлаждения и категорически не подходит для поддержания целевой температуры тела.

Итак, при необходимости использования физических методов охлаждения в клинической практике анестезиологии-реаниматологии следует применять методики, указанные

в табл. 5. Наиболее распространенными, безусловно, являются методики наружного охлаждения. Современные аппараты имеют систему обратной связи. Производится непрерывный мониторинг температуры ядра тела при помощи температурного датчика в пищеводе или в мочевом пузыре. Устанавливается целевая температура тела, а аппарат для достижения и поддержания этого температурного уровня изменяет температуру жидкости, которая циркулирует в манжете или матрасе. Аппараты, не имеющие обратной связи о текущей температуре пациента, не должны использоваться в практике интенсивной терапии в настоящее время. Эта рекомендация основана на том, что использование подобных устаревших устройств приводит либо к недостаточному охлаждению с отсутствием достижения целевого температурного уровня, либо к переохлаждению и поддержанию более низкой температуры тела. Оба сценария ассоциированы с увеличением частоты различных осложнений и нежелательных побочных эффектов.

В настоящее время на территории Российской Федерации доступно несколько систем для наружного охлаждения, использующие различной модификации матрасы для изменения температуры тела пациента: Blanketroll, TrueCool, Гипотерм. Система Blanketroll имеет наибольший опыт своего использования. Она существует на рынке уже более 20 лет, и имеет три модификации – Blanketroll-I, II и III. Система TrueCool была разработана Европейскими производителями относительно недавно, также, как и система Гипотерм. Последняя система является отечественной разработкой. Все представленные системы обладают приблизительно одинаковой эффективностью, позволяя снижать температуру тела со скоростью 0.15 – 0.25 °C в час (Табл. 5).

В отличие от систем с использованием матрасов аппарат ArcticSun предполагает применение нательных манжет, внутренняя поверхность которых выполнена специальным адгезивным гелем. Манжеты циркулярно охватывают туловище и ноги пациента. Технические решения, реализованные в аппарате ArcticSun, обеспечивают большую площадь кон-

такта манжет с телом пациента и более плотное прилегание манжеты к поверхности тела по сравнению с матрасами. В результате система ArcticSun позволяет эффективнее, чем обычные матрасы, охлаждать пациента – скорость снижения температуры тела достигает $0.6 - 1.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ в час (Табл. 5).

Аппарат для внутрисосудистого охлаждения имеет такой же принцип действия, как и машины для наружного охлаждения. Однако охлаждающая жидкость аппарата для внутрисосудистого управления температурой циркулирует в муфтах наружной поверхности катетера. Таким образом, происходит охлаждение непосредственно крови, омывающей катетер. Для эффективной работы этой системы катетер должен быть установлен в крупный сосуд, поэтому катетеризируют нижнюю или верхнюю полую вену. Скорость снижения температуры тела превышает таковую у систем для наружного охлаждения, достигая $0.7 - 2.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ в час (Табл. 5).

Применение внутрисосудистого охлаждения ассоциировано с меньшим риском развития мышечной дрожи по сравнению с наружным охлаждением, поскольку именно в коже содержится большая доля терморегуляторных афферентных рецепторов, инициирующих мышечную дрожь [84]. И это существенное преимущество внутрисосудистой методики охлаждения по сравнению с наружным охлаждением. Однако использование внутрисосудистой методики ожидаемо ассоциировано с достоверно большей частотой развития тромботических, тромбоэмболических, в том числе и летальных, осложнений [85]. Необходимость использования антикоагулянтных препаратов при проведении внутрисосудистого охлаждения может стать ограничением к применению этой методики охлаждения при определенных клинических ситуациях.

Экстракорпоральное охлаждение при помощи аппарата для экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или для искусственного кровообращения (ИК) является высокоэффективной методикой. Скорость снижения температуры при экстракорпоральном охлаждении может достигать $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в час, поэтому она позволяет достигнуть целевой

температуры тела очень быстро – всего в течение нескольких десятков минут (Табл. 5). Вероятность появления и выраженность мышечной дрожи меньше, чем при наружном охлаждении, и сопоставима с методикой внутрисосудистого охлаждения. Использование методики экстракорпорального охлаждения строго ограничено определенными условиями. Это либо интраоперационный период с необходимостью остановки кровообращения, либо проведение ЭКМО у реанимационных пациентов. В этой связи экстракорпоральное охлаждение следует считать методикой выбора у пациентов после экстракорпоральной сердечно-легочной реанимацией (эСЛР). Последняя представляет собой, по-сути, вено-артериальное ЭКМО, начатое после остановки сердца при проведении СЛР.

Охлаждение носоглотки и шеи представляют собой альтернативные и относительно новые методики охлаждения, которые, однако, общепризнанными не являются. Рекомендации по их использованию отсутствуют в международных и национальных протоколах и консенсусных документах. Тем не менее, они существуют и можно ожидать увеличения их использования в ближайшей перспективе, поскольку они обладают целым рядом привлекательных характеристик. Это простота в использовании, безопасность для пациента, возможность применения на амбулаторном этапе оказания помощи и на уровне приемного отделения. Основной фокус использования этих методик, главным образом, в рамках клинических исследований, приходится именно на такие клинические ситуации. Наиболее ярким примером является использование этих устройств у пациентов с остановкой сердца на этапе проведения СЛР [86].

Существует несколько методик охлаждения носоглотки. Наиболее часто цитируемыми методиками являются VeneC-hill и CoolStat. Одно из первых упоминаний о применении назального охлаждения приходится на 2016 год, когда было опубликовано доклиническое исследование, продемонстрировавшее безопасность и эффективность назального охлаждения. В течение последних нескольких лет появились со-

ответствующие клинические работы. Скорость охлаждения при применении назального охлаждения составляет 0.4 – 1.0 °C в час (Табл. 5).

Патофизиологическим объяснением снижения температуры тела при охлаждении носоглотки заключается в следующем. Слизистая носоглотки богато васкуляризирована. При охлаждении слизистой этой анатомической зоны происходит локальное охлаждение крови, которая оттекает в кавернозный синус. Через кавернозный синус проходит внутренняя сонная артерия, кровоснабжающая большую часть головного мозга [87]. Таким образом, происходит снижение температуры мозга. В настоящее время до конца неизвестно, тело нагревает головной мозг или головной мозг нагревает тело. Возможно, реален последний сценарий [87]. В этой связи становится понятным, почему снижение температуры слизистой носоглотки способно вначале снизить температуру головного мозга, а затем – и температуру тела.

Охлаждение шеи в структуре других методик наружного охлаждения так или иначе используют уже на протяжении достаточно длительного времени. Однако изолированное охлаждение шеи с использованием специально созданной для этой цели машины, является достаточно новой методикой. Скорость охлаждения температуры тела при этой методике составляет 0.2 – 0.6 °C в час (Табл. 5). Патофизиология этой методики также, как и патофизиология назального охлаждения, основана на снижении температуры сонных артерий с последующим снижением температуры мозга и тела пациента.

Поддержание целевого уровня температуры и согревание

Поддержание целевого уровня температуры во время управления ею является важным критерием эффективности проводимой процедуры и одним из наиболее чувствительных предикторов успешности проводимого лечения [88]. Стабильность поддержания целевого температурного уровня является функцией двух основных составляющих.

Во-первых, это выраженность нарушений терморегуляции у пациента. Во-вторых, технические особенности работы используемой системы для управления температурой тела. Естественно, непревзойденной точностью поддержания целевых значений температуры обладает экстракорпоральная методика охлаждения. Это объясняется большим объемом экстракорпорально циркулирующей крови, что позволяет надежно контролировать температуру тела. Другие методики охлаждения, к сожалению, существенно уступают экстракорпоральной методике в аккуратности поддержания температуры тела. Большинство современных систем управления температурой тела, как для наружного, так и для внутрисосудистого использования, позволяют обеспечить достаточно стабильный уровень целевой температуры. Колебания температуры тела на этапе ее поддержания обусловлены, главным образом, тяжестью нарушений температурного гомеостаза реанимационного пациента.

Завершающим этапом в управлении температурой тела является согревание пациента, скорость которого должна составлять $0.25 - 0.5$ °C в час [89]. Такой узкий интервал скорости должен строго соблюдаться, прежде всего, у пациентов с внутричерепной гипертензией [37].

ГЛАВА 4.

Периоперационный период: нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.

Во время анестезиологического пособия на терморегуляцию пациента оказывают значительное влияние функциональное состояние пациента, микроклимат операционной, особенности хирургического вмешательства и используемые анестезиологические препараты. Во время операции пациент утрачивает возможность реализации адекватного эфферентного ответа. Поведенческий ответ, эффективность которого существенно превышает эффективность автономного эфферентного ответа, утрачивается полностью как при общей, так и при регионарной анестезии [1,90-93]. Автономный ответ также не может быть реализован в полной мере во время анестезиологического пособия. Так, мышечные релаксанты и регионарные методики обезболивания ограничивают или полностью нивелируют терморегуляторные возможности мышечной дрожи, как механизма автономного эфферентного ответа. В результате риск развития непреднамеренной (незапланированной) периоперационной гипотермии существенно возрастает.

Интраоперационно пациент, как правило, получает достаточно большой объем инфузионно-трансфузионных сред. При отсутствии согревания вводимых растворов неизбежно происходит снижение температуры тела. Использование растворов, которыми хирурги интраоперационно промывают операционную рану и полости организма (брюшная, плевральная и др.), также является важным фактором, приводящим к развитию непреднамеренной гипотермии. Температура воздуха в операционной, как правило, поддерживается на уровне 19 – 21 °С, что также вместе с вышеперечисленным, является значимым фактором, определяющим развитие непреднамеренной интраоперационной гипотермии [93,94].

Анестетические фармакологические препараты оказывают существенное влияние на состояние терморегуляции во время анестезиологического пособия. Пропофол,

дексмедетомедин, десфлуран, изофлуран, фентанил несколько повышают порог потоотделения [1,96-99]. Однако влияние вышеперечисленных препаратов на температурный уровень, при котором начинается потоотделение, непостоянно и является минимальным. Физиологические механизмы, предотвращающие повышение температуры тела (вазодилатация и потоотделение), почти всегда во время анестезиологического пособия остаются сохранными. Адекватное потоотделение приводит к испарению и рассеиванию теплоты в окружающую среду операционной. В результате перегревания пациента не происходит даже при избыточном интраоперационном его согревании при помощи одеял и согревающих фенов.

Внутривенные и ингаляционные анестетики, а также наркотические анальгетики значимо понижают порог вазоконстрикции и мышечной дрожи [1,96-99]. Среди внутривенных анестетиков наибольшее влияние на порог вазоконстрикции и мышечной дрожи оказывает альфа-2-симпатомиметик центрального действия – дексмедетомидин. Комбинация ингаляционных анестетиков с наркотическими анальгетиками снижают порог вазоконстрикции на 2 – 4 °С. Интересно, что при использовании большинства анестезиологических препаратов пороги вазоконстрикции и мышечной дрожи понижаются пропорционально, и между ними сохраняется такой же интервал, как и при физиологических условиях – около 1 °С [1]. Однако есть исключения из этого правила. Существуют два фармакологических препарата, которые существенно, не менее, чем в два раза увеличивают температурный интервал между порогом вазоконстрикции и мышечной дрожи за счет понижения последнего. Это нефопам и мепередин [100,101]. Мепередин является агонистом мю-опиоидных рецепторов. Этот препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации. По химической структуре и своим фармакодинамическим эффектам промедол наиболее близок к меперидину, что объясняет определенную эффективность промедола при купировании лихорадки и гипертермии.

Нефопам является ненаркотическим анальгетиком, механизм действия которого обусловлен воздействием на дофаминовые, норадреналиновые и сератониновые рецепторы. Нефопам профилактирует и эффективно купирует мышечную дрожь за счет значимого снижения порога ее возникновения. Таким образом, нефопам обладает уникальными фармакологическими эффектами, недоступными для других препаратов, используемых в анестезиологической практике для борьбы с послеоперационной мышечной дрожью. Учитывая уникальную фармакодинамику нефопам, этот препарат следует существенно чаще применять у реанимационных пациентов, которым проводят управляемую нормо- или гипотермию.

Боль повышает порог вазоконстрикции, обладая анти-анестетическим эффектом [102,103]. Регионарное обезболивание, обладая про-анестетическим эффектом, также оказывает влияние на порог автономного эфферентного ответа [104]. Эпидуральная и спинальная анестезия снижают порог вазоконстрикции и мышечной дрожи приблизительно на 0.6 °C, что меньше, чем при использовании внутривенных или ингаляционных анестетиков и наркотических анальгетиков [105,106]. Однако направленность изменений порогов автономного эфферентного ответа идентична при регионарной, ингаляционной, внутривенной анестезии и при использовании наркотических анальгетиков. Чем больше сегментов спинного мозга вовлечено в регионарную анестезию, тем более выраженным является её влияние на порог вазоконстрикции и мышечной дрожи [107]. Механизм изменения порога автономного эфферентного ответа при регионарной анестезии окончательно неясен. Возможно, он заключается во влиянии на терморегуляторные центры спинного мозга.

Препараты, используемые для анестезиологического пособия, влияют не только на порог автономного эфферентного ответа, но и на темп его прироста и максимальную интенсивность этого ответа. Регионарная анестезия уменьшает как темп прироста, так и максимальную интенсивность мышечной дрожи приблизительно наполовину по сравнению

с физиологическим уровнем [108,109]. В результате эффективность автономного эфферентного ответа во время проведения регионарной анестезии существенно снижена. Ингаляционные анестетики почти не изменяют темп прироста и максимальную интенсивность потоотделения, однако, существенно снижают темп прироста вазоконстрикции [102,110]. При этом максимальная интенсивность вазоконстрикции и мышечной дрожи остается в пределах физиологического уровня на фоне применения ингаляционных анестетиков [96,99,111].

Следует обратить внимание на то, что мышечная дрожь на фоне нейроаксиальных методик анестезии гетерогенна по своему этиопатогенезу. Существует, как минимум несколько причин развития мышечной дрожи при проведении регионарных методов обезболивания [1,112]. Во-первых, инициация мышечной дрожи в рамках непосредственной реализации автономного эфферентного ответа на непреднамеренное интраоперационное снижение температуры тела. Во-вторых, инициация мышечной дрожи при развитии лихорадки. В-третьих, инициация мышечной дрожи вследствие прямой стимуляции холодовых рецепторов местными анестетиками. В-четвертых, инициация, так называемой, нетерморегуляторной мышечной активности, которая клинически и электрофизиологически схожа с терморегуляторной мышечной дрожью. В-пятых, инициация мышечной дрожи вследствие активации симпатической нервной системы, что происходит особенно часто на завершающем этапе действия нейроаксиальной блокады. Однако вне зависимости от этиопатогенеза мышечной дрожи наиболее эффективным методом ее профилактики и коррекции является наружное согревание пациента [113]. Вместе с физическим согреванием эффективными методами профилактики и коррекции периоперационной мышечной дрожи является фармакологическое лечение с использованием нефопама, дексметомидина, сульфата магнезии.

Таким образом, пациент в периоперационном периоде оказывается достаточно хорошо защищенным от периопера-

ционного перегрева и незащищен от непреднамеренного (незапланированного) периоперационного охлаждения. Кумулятивный эффект анестезиологических препаратов на порог автономного эффекторного ответа заключается в одновременном повышении триггерного порога тепловых терморецепторов и снижении триггерного порога холодowych терморецепторов. В результате этого межпороговый интервал увеличивается, иногда очень значительно, превышая физиологический уровень в 10 раз, и может составлять 2 – 4 °C [1,96-99]. Эффекторные ответы в условиях воздействия анестезиологических препаратов оказываются, в свою очередь, не способными адекватно поддерживать температурный гомеостаз. В результате риск развития непреднамеренного охлаждения пациента в периоперационном периоде является крайне высоким. Это определяет необходимость тщательного контроля температуры тела пациента, а также своевременного и эффективного управления ею в периоперационном периоде.

ГЛАВА 5.

Остановка сердца:

нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.

История вопроса

Период времени между концом 1990-х и началом 2000-х годов стал особенным для нейрореаниматологии. В это время, по-сути, нейрореаниматология, как отдельная специальность, обрела свою независимость. Появились национальные и международные общества нейрореаниматологов, специализированные научные журналы, отделения нейрореанимации в составе многопрофильных клиник. Однако основным атрибутом самостоятельной специальности являются специфические концепции, рутинно применяющиеся в клинической практике. Именно в это время появились оформленные нейрореанимационные концепции. В основе любой концепции в реаниматологии лежит патофизиологический феномен, реализация которого приводит к развитию летального исхода. Для создания концепции необходимы доступные диагностические возможности, позволяющие выявлять важные патофизиологические феномены, которые, в свою очередь, определяют варианты течения патологического процесса. Как минимум часть таких патофизиологических феноменов должны быть модифицируемыми. Другими словами, реаниматолог должен иметь в своих руках терапевтические инструменты, влияющие на выявляемые патофизиологические феномены и изменяющие течение патологического процесса, улучшая исходы заболевания.

Одной из главных концепций нейрореаниматологии является, без сомнения, нейропротекция. Само понятие нейропротекции было создано задолго до важнейшего для нейрореаниматологии периода конца 1990-х – начала 2000-х годов. Патогенез гипоксически-ишемического повреждения мозга при остановке сердца и его влияние на исход заболевания были скрупулезно изучены также задолго до этого знакового для нейрореаниматологии периода. Однако окон-

чательное формирование концепции нейропротекции при гипоксически-ишемическом повреждении удалось завершить только на рубеже 1990-2000-х годов, когда появились результаты исследований, продемонстрировавших эффективность умеренной индуцированной гипотермии. Именно гипотермия стала тем инструментом, применение которого позволило реализовать нейропротекцию и улучшить исходы при остановке сердца. С другой стороны, именно остановка сердца стала той патологией, с которой началось чрезвычайно активное изучение возможностей охлаждения при других церебральных катастрофах.

Итак, в начале 2000-х годов были завершены рандомизированные исследования, продемонстрировавшие достоверное улучшение результатов лечения пациентов с остановкой сердца при проведении им умеренной гипотермии (33 – 35 °C) [114,115]. Полученные результаты позволили национальным и международным обществам нейрореаниматологов сделать рекомендации высокого уровня убедительности по использованию умеренной индуцированной гипотермии. После восстановления кровообращения у всех пациентов, не восстановивших сознание, температура тела должна была быть снижена до 33 – 35 °C, как можно быстрее, но не позднее 6 часов после остановки сердца. Такая температура должна была поддерживаться в течение 24 часов с последующим постепенным согреванием.

В течение последующего десятилетия такой подход считался «золотым стандартом» в реализации концепции нейропротекции у пациентов после остановки сердца. В этот период времени было проведено множество работ, подтвердивших правильность этой тактики и ее благоприятные эффекты на исход заболевания. Такая ситуация продолжалась до 2013 года, когда были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования, в котором было сравнено влияние терапевтической гипотермии и нормотермии на неврологические исходы у пациентов с остановкой сердца [116]. В исследование вошло 939 пациентов с внебольничной остановкой сердца. В группе гипотермии

(33 °C) летальность составила 50%, в группе нормотермии (36 °C) – 48%, а функциональное неврологическое восстановление было у 46% и 48% пациентов, соответственно. Полученные данные заставили изменить рекомендации профессиональных сообществ по ведению пациентов после остановки сердца. Было рекомендовано достижение нормотермии в течение 6 часов после остановки сердца, восстановления кровообращения и при отсутствии восстановления сознания. Сохранилась рекомендация поддержания терапевтической нормотермии в течение 24 часов.

Накопление данных в течение нескольких последующих лет об особенностях влияния терапевтической нормотермии на состояние пациентов и на исходы заболевания позволили сделать вывод о неоднозначности суждения относительно преимуществ терапевтической нормотермии перед терапевтической гипотермией. Более того, было показано, что результаты лечения пациентов с остановкой сердца при использовании терапевтической нормотермии оказались хуже, чем при гипотермии. Интерпретация полученных результатов позволили предположить следующие причины этого: (1) поддержание гипотермии по сравнению с нормотермией достоверно реже приводит к развитию мышечной дрожи, которая сама по себе может приводить к ухудшению перфузии и метаболизма поврежденных зон головного мозга, агравирую тяжесть уже имеющегося повреждения мозга; (2) удерживать гипотермию оказалось технически проще, чем нормотермию – при гипотермии отмечается достоверное уменьшение частоты непреднамеренного перехода температуры тела за пределы целевого температурного уровня; (3) температура 36 °C, которая в оригинальных работах начала 2010-х годов, была определена как нормотермия, по своей сути, таковой не является.

Современное состояние вопроса нейропротекции после остановки сердца

Основной концептуальной идеей современного подхода к реализации нейропротекции при гипоксически-ишемическом повреждении мозга у пациентов с остановкой сердца

является, по-сути, предупреждение и максимально ранняя коррекция лихорадки. Большинство патофизиологических процессов, запускаемых гипоксически-ишемическим повреждением мозга у пациентов с остановкой сердца, непосредственно или опосредовано связаны с температурой [46]. Лихорадка в течение 48 после остановки сердца развивается почти у половины пациентов, у которых не произошло восстановления сознания после восстановления кровообращения [117]. Более того, у 41% пациентов, которым управление температурой тела проводили в течение 24 часов, ее повышение выше 38.7 °C развивалось на следующие сутки после начала согревания [117,118]. Эти данные позволили сделать два важных тактических выводов. Во-первых, было сформировано понимание о необходимости более длительного управления температурой тела после остановки сердца. Прецизионное управление температурой должно длиться не 24 часа, а, как минимум, 48-72 часов но, возможно, и более длительно – в течение 4 – 5 суток [119-123]. Во-вторых, фокус в управлении температурой тела сместился с необходимости обязательного проведения терапевтической гипотермии к профилактике развития и незамедлительной коррекции лихорадки с тщательным поддержанием нормотермии.

В 2021 году были опубликованы результаты крупного исследования, включившего в себя 1850 пациентов с внебольничной остановкой сердца. Пациенты были разделены на две группы. Исходы, как общие, так и неврологические не отличались между группой с гипотермией (33 °C) и с нормотермией (<37.9 °C). Следует отметить, что в отличие от работ первой половины 2010-х годов, в которых под нормотермией понимали температуру 36 °C, не являющейся, по-сути, таковой, в этом трайле был выбран температурный уровень, действительно соответствующий нормотермии. В результате произошла трансформация концептуальных представлений об управлении температурой тела с целью нейропротекции при гипоксически-ишемическом повреждении мозга у пациентов с остановкой сердца. Современные кли-

нические рекомендации содержат опцию, заключающуюся в избегании лихорадки и в поддержании температуры тела ниже 37.6 °C [124].

Таким образом, современные национальные и международные сообщества нейрореаниматологов рекомендуют всем пациентам с остановкой сердца проводить управление температурой тела, если не произошло восстановления сознания после восстановления кровообращения. Управление температурой тела с достижением целевого уровня температуры должно быть начато в течение 6 часов после остановки сердца и продолжаться не менее 24 часов. Оптимальная длительность управления температурой тела остается на усмотрение лечащей команды, но, как правило, составляет не менее 48 – 72 часов. Выбор между терапевтической гипотермией и нормотермией остается в настоящее время на усмотрение лечащей команды. Однако, в каждом наблюдении важно не допускать лихорадки и поддерживать температуру тела ниже 37.5 °C.

Влияние температуры тела на гипоксическо-ишемическое и реперфузионное повреждение мозга

Гипотермия протектирует мозг от ожидаемой ишемии при операциях с кардиоплегией, а также при остановке сердца, развившейся вследствие непреднамеренного переохлаждения. Реперфузионное повреждение мозга развивается при возобновлении церебрального кровотока после восстановления кровообращения. Терапевтическая гипотермия (33 – 35 °C) достоверно уменьшает выраженность реперфузионного повреждения мозга, что было доказано многочисленными исследованиями на животных [125,126]. Гипотермия, начатая в течение 15-20 минут после начала реперфузионного повреждения, оказалась эффективной. Эффективность гипотермии достоверно сохранялась, если охлаждение начинали в течение часа после инициации реперфузионного повреждения. Однако наибольшая эффективность гипотермии при реперфузии была продемонстрирована, если температуру тела удавалось снизить в максимально ранние сроки во время

проведения сердечно-легочной реанимации [127,128]. Следует отметить, что результаты клинических исследований получили менее оптимистичные результаты. Так снижение температуры тела на 0.3 °С к моменту восстановления кровообращения при проведении сердечно-легочной реанимации и на 1.2 °С к 25 минуте после восстановления кровообращения при помощи методики охлаждения носоглотки не позволило достоверно уменьшить летальность и улучшить функциональные неврологические исходы. Летальность в группе с и без управления температурой тела во время проведения сердечно легочной реанимации составила 82% и 84%, соответственно, а благоприятный неврологический исход развивался у 17% и 14% пациентов, соответственно [129]. Инфузия ледяного кристаллоидного раствора на догоспитальном этапе у пациентов с внебольничной остановкой сердца приводила к достоверному снижению температуры тела к моменту поступления пациента в клинику. Однако не было выявлено улучшения исходов, тогда как осложнения, обусловленные использованием существенного объема инфузионных растворов, развивались чаще в исследовательской группе [130].

Основными патофизиологическими процессами, которые развиваются вследствие гипоксически-ишемического и реперфузионного повреждения, являются судороги, отек мозга и нарушения метаболизма клеток мозга. С точки зрения патофизиологии, эти явления представляют собой факторы вторичного повреждения мозга, а, с точки зрения, тактики ведения пациента – терапевтические цели. Лихорадка аггавирует каждый из этих факторов вторичного повреждения мозга.

Судороги и эпилептический статус развиваются, как минимум у 1/3 пациентов, у которых не произошло восстановления сознания после остановки сердца и проведения успешной сердечно-легочной реанимации [131]. Эпилептическая активность является триггером метаболических кризов, проявляющихся увеличением лактата и снижением пирувата [132-134]. В результате происходит прогрессирование ишемического повреждения мозга и ухудшение исходов заболевания. Лихорадка после остановки

сердца ассоциирована с достоверным увеличением частоты развития и тяжести судорог и эпилептического статуса [135]. Терапевтическая гипотермия является эффективной опцией лечения судорог и эпилептического статуса у нейрореанимационных пациентов, в том числе, у больных после остановки сердца [136,137].

После остановки сердца отек мозга развивается у подавляющего большинства тех пациентов, у которых не произошло восстановления сознания после восстановления кровообращения. Формирование внутричерепной гипертензии вследствие отека мозга происходит относительно редко, а мониторинг внутричерепного давления не рекомендован для рутинного использования [138,139]. Тем не менее, внутричерепная гипертензия возможна, а лихорадка является фактором, достоверно повышающим не только саму вероятность ее развития, но и ее выраженность [140]. Охлаждение до уровня нормо- или гипотермии приводит к уменьшению отека мозга и снижению внутричерепного давления, что может улучшить результаты лечения пациентов с остановкой сердца.

Гипоксия, ишемия и реперфузионное повреждение мозга приводят к нарушению метаболизма его клеток [141,142]. Еще одной причиной нарушения метаболизма клеток мозга после остановки сердца является периваскулярный отек, затрудняющий диффузию кислорода [141,143]. Снижение температуры тела на 1 °C уменьшает церебральный метаболизм на 5% [125,126,144]. В результате приводит снижение метаболических потребностей нейрональных клеток, повышение их толерантности к гипоксии и ишемии, что в итоге предотвращает гибель этих клеток.

Дальнейшее развитие концепции – индивидуализация управления температурой

Пациенты с остановкой сердца после восстановления кровообращения и отсутствием восстановления сознания представляют собой гетерогенную группу пациентов. Гетерогенность этой популяции была обозначена, как минимум, два десятилетия назад, когда было доказано достоверное влияние

различных вариантов ритма сердца на исход заболевания. Наличие у пациента желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков с возможностью проведения эффективной дефибрилляции в момент начала сердечно-легочной реанимации определял достоверно лучший исход заболевания в отличие от пациентов, у которых остановка сердца была обусловлена любым другим вариантом ритма сердца, при котором дефибрилляция неэффективна – асистолией, критической брадикардией или электромеханической диссоциацией. На сегодняшний день это положение является доказанным фактом, и четко отражено в современных клинических рекомендациях [145].

Очевидно, что наличие у пациента ритма сердца, подлежащего дефибрилляции, по сравнению с ритмом сердца, не подлежащим дефибрилляции, свидетельствует о более благоприятном прогнозе. Это обусловлено тем, что эффективная дефибрилляция ассоциирована с меньшим временем неэффективного кровообращения и, соответственно, лучшим общим и неврологическим исходом. Гетерогенность пациентов с остановкой сердца, основанная на вариантах ритма сердца в момент начала сердечно-легочной реанимации, является одной из причин отсутствия доказанной эффективности терапевтической гипотермии по сравнению с терапевтической нормотермией, когда эти субпопуляции пациентов анализируют вместе [116].

Результаты исследований последних лет оказались крайне интересными [117,119]. Проведение терапевтической гипотермии в течение продленного периода времени (3 – 5 суток) оказывает достоверно более благоприятные эффекты у прогностически более тяжелых пациентов: отсутствие свидетелей развития остановки сердца, не подлежащий дефибрилляции ритм сердца, отсутствие восстановления кровообращения спустя 15 минут после начала сердечно-легочной реанимации и т.д. В этой популяции пациентов температурный режим 33 – 35 °С в течение 3 – 5 суток оказывается предпочтительнее температурного режима 36 – 37.5 °С в течение 1 – 2 суток. При этом у пациентов с прогностически более благоприятными

факторами риска (наличие свидетелей развития остановки сердца, незамедлительное начало наружного массажа сердца, подлежащий дефибрилляции ритм сердца, восстановление кровообращения в течение 5 – 10 минут проведения сердечно-легочной реанимации) поддержание температуры тела 33 – 35 °С в течение 3 – 5 суток ассоциировано с ухудшением исхода заболевания. В этой популяции пациентов благоприятное влияние на исход заболевания оказывает поддержание температуры тела 36.0 – 37.5 °С в течение 1 – 2 суток.

Похожие результаты были получены в исследованиях, дизайн которых предполагал корреляцию не прогностических факторов риска, а тяжести клинического состояния пациентов после остановки сердца с особенностями используемого температурного режима и исходами заболевания. Терапевтическая гипотермия (33 – 34 °С) улучшала исходы у пациентов, находившихся после остановки сердца в коме II-III или в кардиогенном шоке [146]. Летальность в группе гипотермии (33 – 34 °С) составила 78%, в группе нормотермии (36 °С) – 85%, благоприятный неврологический исход развился у 15% в группе гипотермии и 5% в группе нормотермии. С другой стороны, у пациентов в коме I и без признаков кардиогенного шока нормотермия (36 °С) по сравнению с гипотермией (33 – 34 °С) была достоверно ассоциирована с более высокой выживаемостью 78% и 64%, соответственно, а также с лучшим неврологическим восстановлением – 75% и 61%, соответственно.

Тяжесть коматозного состояния в этом исследовании достоверно коррелировала с выраженностью отека мозга и наличием злокачественных электроэнцефалографических паттернов. Похожие результаты были получены и в других исследованиях, выявивших достоверные корреляции между более тяжелым электроэнцефалографическим или метаболическим (уровень лактата) статусом и эффективностью гипотермии в сравнении с нормотермией [20,147,148]. Интерпретация полученных результатов свидетельствует о гетерогенности пациентов после остановки сердца и гипоксически-ишемическим повреждением мозга с достоверно отличающимся ответом на различные режимы управления температурой тела.

Таким образом, при более тяжелом состоянии пациентов (наличие факторов неблагоприятного исхода, глубокая кома, злокачественные электроэнцефалографические паттерны, кардиогенный шок) терапевтическая гипотермия по сравнению с терапевтической нормотермией достоверно улучшает исходы заболевания у пациентов с остановкой сердца. Наоборот, при менее тяжелом состоянии пациентов (отсутствие факторов неблагоприятного исхода, поверхностная кома, благоприятные электроэнцефалографические паттерны, стабильная гемодинамика) терапевтическая нормотермия по сравнению с терапевтической гипотермией достоверно улучшает исходы заболевания у пациентов с остановкой сердца, а проведение гипотермии в этой субпопуляции пациентов оказывает негативное влияние на исходы.

Чрезвычайно интересным, с патофизиологической точки зрения, и важным, с терапевтической точки зрения, является появившееся совсем недавно объяснение отсутствия очевидных доказательств эффективности управления температурой тела в общей популяции пациентов после остановки сердца. Концептуальная идея этого предположения лежит также в плоскости гетерогенности пациентов, не восстановивших сознание после восстановления кровообращения. В многоцентровое исследование FINNRESUSCI вошли все университетские клиники Финляндии, а также 14 из 15 клиник I уровня этой страны [149]. Авторы доказали, что лихорадка у пациентов, находящихся в коме после остановки сердца, имеет различный генез. Она может быть инфекционной и неинфекционной. Такое разделение было сделано на основании полученных данных о наличии бактериального воспаления в ранние сроки после остановки сердца. Дальнейший анализ данных продемонстрировал, что в группе с отсутствием бактериального воспаления, то есть при неинфекционной лихорадке, эффективность управления температурой тела было очевидной. Тогда как наличие бактериального воспаления, то есть инфекционной лихорадки, было достоверно ассоциировано с отсутствием эффективности управления температурой тела у пациентов, находящихся после остановки сердца в коме.

Таким образом, концептуальная идея о влиянии генеза лихорадки на эффективность управления температурой тела после остановки сердца является чрезвычайно важным для дальнейшего развития концепции нейропротекции у пациентов с гипоксически-ишемическим и реперфузионным повреждением мозга после остановки сердца. Если дальнейшими исследованиями будет доказана корректность этой концепции, то произойдет изменение парадигмы ведения пациентов с остановкой сердца. При повышении температуры тела выше 37.5 °C после восстановления кровообращения и при отсутствии восстановления сознания диагностические усилия должны быть направлены на дифференциальную диагностику генеза лихорадки – инфекционная или неинфекционная. При инфекционной лихорадке будет проводиться терапевтическая нормотермия, а при неинфекционной лихорадке – терапевтическая гипотермия.

ГЛАВА 6.

Нейрореанимационные состояния при церебральных катастрофах: нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.

Нейрогенная лихорадка

Термин нейрогенная лихорадка появился в 1936 году, когда в эксперименте на кошках было показано, что повреждение переднего гипоталамуса приводит к повышению температуры тела [150]. В 1940 году при нейрохирургических вмешательствах диэнцефальной области у пациентов было описано повышение температуры тела [151,152]. Позднее было доказано отсутствие инфекционных причин развития лихорадки при повреждении передних отделов гипоталамуса, и была выявлена ведущая роль простагландина Е для реализации нейрогенной лихорадки [153]. Как уже было отмечено в предыдущих главах, нейрогенная лихорадка при церебральных катастрофах может быть обусловлена как первичным, так и вторичным повреждением диэнцефальных структур. Первичное повреждение соответствующих ядер гипоталамуса происходит при хирургических вмешательствах, травме или нарушении мозгового кровообращении в этой анатомической области. Вторичное повреждение диэнцефальных структур развивается вследствие отека-дислокации мозга, ишемии, например, на фоне церебрального вазоспазма, а также при воздействии продуктов распада крови, излившейся в субарахноидальное пространство или паренхиматозно в область диэнцефальных структур.

При развитии церебральных катастроф лихорадка у нейрореанимационных пациентов развивается у подавляющего большинства пациентов. По данным различных авторов, её частота достигает 70% – 90% [154-157]. Как минимум у половины этих пациентов не удастся выявить инфекционный процесс, что свидетельствует о наличии у них именно нейрогенной лихорадки [157]. Таким образом, нейрогенная лихорадка является вариантом неинфекционной лихорадки.

Развитие нейрогенной лихорадки у нейрореанимационных пациентов ассоциировано с достоверным повышением летальности [158-162]. Так, у пациентов с ишемическим инсультом и аневризматическим САК повышение температуры на 1 °С выше уровня нормотермии повышает относительный риск неблагоприятного исхода в два раза [163,164].

Патогенетическим обоснованием ухудшения исхода при развитии нейрогенной лихорадки являются многочисленные патофизиологические процессы: повышение метаболических потребностей нейрональных клеток с уменьшением их толерантности к церебральной ишемии и гипоксии [165]; повышение внутричерепного давления с развитием внутричерепной гипертензии [53]; гиперцитокинемия [166,167]; морфологическое разрушение и функциональное нарушение гемато-энцефалического барьера [158]; формирование метаболических кризов с повышением церебрального лактата и снижением церебрального пирувата (лактат/пируват >40) [168].

Дифференцировать нейрогенную и инфекционную лихорадку у нейрореанимационных пациентов в остром периоде церебральной катастрофы достаточно трудно. Особенно труден дифференциальный диагноз инфекционной и нейрогенной лихорадки становится при подозрении на развитие инфекции ЦНС у пациентов этой популяции. В опубликованном недавно международном руководстве *Principles and Practice of Neurocritical Care* мы подробно изложили свою точку зрения относительно проблемы инфекции ЦНС у нейрореанимационного пациента [169]. Основная проблема заключается в интерпретации клинической картины и лабораторных данных исследования ликвора. Излившаяся в субарахноидальное пространство или желудочковую систему кровь может имитировать изменения, характерные для микробной инвазии ЦНС. Клиническая картина инфекции ЦНС, в свою очередь, часто идентична клинической картине повреждения головного мозга или нивелируется симптоматикой, обусловленной непосредственно церебральной катастрофой. В таких ситуациях необходим скрупулезный анализ каждого из выявляемых

клинических симптомов и лабораторных изменений – системных (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка и прокальцитонина) и интракраниальных (цитоз, глюкоза, лактат, ликвора и результаты его микробиологического исследования). Вместе с этим необходим поиск и клиническое применение новых диагностических маркеров и критериев. Например, уровень пресепсина в ликворе, который, по нашим данным, помогает в диагностике инфекции ЦНС [170]. Несмотря на использование всех доступных диагностических подходов, дифференцировать нейрогенную и инфекционную лихорадку остается на сегодняшний день трудной задачей. Это обуславливает высокую значимость исследований, направленных на поиск новых диагностических методик.

Крайне высокая важность точной и быстрой дифференциации нейрогенной и инфекционной лихорадки обусловлена принципиальными отличиями в подходах к ведению этих разных субпопуляций нейрореанимационных пациентов. Неинфекционная, в случае церебральной катастрофы, нейрогенная лихорадка должна быть купирована, как можно раньше, и температура должна строго поддерживаться на уровне нормо- или гипотермии. Такая тактика достоверно улучшает исходы заболевания. Тогда как инфекционная лихорадка не должна купироваться просто по факту ее возникновения, поскольку снижение температуры тела у пациентов с инфекционной лихорадкой ассоциировано с достоверным повышением летальности [171]. Безусловно, есть определенные нюансы управления температурой тела у пациентов с инфекционной лихорадкой, которые будут детально описаны ниже, в главе 7. Повышение летальности и ухудшение общих исходов, обусловленные искусственным снижением температуры тела при инфекционной лихорадке, характерно не только для системных инфекционных процессов, но и для инфекции ЦНС [161].

Таким образом, краеугольным в лечении пациентов с инфекционной лихорадкой является своевременная и адекватная антибактериальная терапия, а в лечении пациентов с нейрогенной лихорадкой – фармакологические и физические

методы охлаждения. Безусловно, у нейрореанимационных пациентов с церебральными катастрофами возможна комбинация инфекционной и неинфекционной лихорадки, когда должны быть использованы опции лечения, включающие в себя одновременное применение антибактериальной терапии и методов охлаждения.

Управление температурой тела у пациентов с черепно-мозговой травмой

Лечение пострадавших в остром периоде ЧМТ предполагает обязательный непрерывный мониторинг температуры ядра тела [37,51]. Оптимальной локацией мониторинга является пищевод или мочевого пузырь [37]. Мониторинг периферической температуры тела не является адекватным для лечения этой популяции пациентов [54,172]. Непрерывное измерение температуры мозга, доступное при проведении инвазивного мультимодального нейромониторинга, отражает, безусловно, температуру ядра тела. Однако целый ряд особенностей ограничивает использование температуры мозга в качестве единственного ориентира при проведении управления температурой тела пострадавших с ЧМТ. Во-первых, температура мозга при тяжелой ЧМТ может существенно, иногда до 2 °С, отличаться от системной температуры ядра тела [53,173]. Во-вторых, при использовании температуры мозга в качестве ориентира целевой температуры при ее управлении достоверно чаще происходят эпизоды или непреднамеренного переохлаждения или недостаточного охлаждения. Продолжительность таких эпизодов непреднамеренного ухода за рамки целевых значений температуры также оказывается достоверно дольше, чем при управлении температурой тела с под контролем температуры в пищеводе или в мочевом пузыре [174]. Однако основным фактором, лимитирующим использование температуры мозга в качестве целевой, является недостаточное количество исследований, посвященных изучению особенностей мониторинга температуры мозга у нейрореанимационных пациентов. Таким образом, мониторинг температуры мозга может быть полезен

при лечении пострадавших с ЧМТ, но ориентироваться при проведении управления температурой тела необходимо на температуру пищевода или мочевого пузыря. Последующие исследования относительно особенностей температуры мозга у нейрореанимационных пациентов в остром периоде ЧМТ могут изменить существующие представления.

Пострадавшие с ЧМТ являются особенной для нейрореаниматологии популяцией пациентов. Именно ЧМТ стала патологией, основополагающей для создания важнейшей нейрореанимационной концепции лечения внутричерепной гипертензии. Значимость создания этой концепции трудно переоценить, поскольку вместе с концепцией нейропротекции она была необходимым условием для выделения нейрореаниматологии в отдельную специальность. Чрезвычайно интересным, с диалектической точки зрения, явилось то, что краеугольным звеном, как для концепции нейропротекции, так и для концепции лечения внутричерепной гипертензии, явилась методика управления температурой тела.

Мониторинг ВЧД является принципиальным компонентом ведения всех нейрореанимационных пациентов и пострадавших с ЧМТ, в особенности [175,176]. Ступенчатый протокол коррекции внутричерепной гипертензии, созданный в Колумбийском университете под руководством профессора Стефана Майера в 2000-х годах, явился прототипом современного алгоритма ведения пациентов с мониторингом ВЧД и напряжения кислорода в ткани мозга [177,178]. Его суть заключается в разделении опций лечения внутричерепной гипертензии на 4 уровня в зависимости от степени их агрессивности (Табл. 6).

Таким образом, управление температурой тела должно проводиться у всех нейрореанимационных пациентов с ЧМТ. Лихорадка должны быть незамедлительно купирована. Эта опция должна быть реализована как у пациентов без внутричерепной гипертензии (базисный уровень), так и при наличии внутричерепной гипертензии (уровень 1 и 2). При этом, если для базисного уровня достаточно поддерживать температуру ниже 38 °С, то для уровня 1 и 2 целевым уров-

Таблица 6.

**Уровни опций лечения нейроанестезионных пациентов с ЧМТ
при проведении мониторинга ВЧД.**

Нулевой (базовый) уровень (нет показаний для проведения мониторинга ВЧД)	
Интубация трахеи и ИВЛ; инвазивный мониторинг АД; капнография; седация в связи с несинхронностью с ремпирактором подъем головного конца на 30-45°; анальгезия; ЦПД ≥ 60 мм.рт.ст.; Нв > 7 г/дл; Na > 135 ммоль/л; SpO ₂ $\geq 94\%$; противосудорожная терапия в течение недели при наличии факторов риска развития судорог; управление температурой тела (поддержание нормотермии - $T < 37,5$ °C)	
Уровень 1 (есть показания к мониторингу ВЧД, есть внутричерепная гипертензия)	
Поддержание ЦПД 60-70 мм.рт.ст.; увеличение доз наркотических анальгетиков и внутривенных анестетиков для снижения ВЧД; РаСО ₂ =35-38 мм.рт.ст.; болюсы маннитола/гипертонического NaCl; дренирование ликвора при наличии или возможности установки вентрикулярного дренажа; продленный ЭЭГ-мониторинг; управление температурой тела (поддержание нормотермии - $T 36,0 - 37,5$ °C)	
Уровень 2 (внутричерепная гипертензия, резистентная к опциям уровня 1)	
Умеренная гипервентиляция (РаСО ₂ =32-35 мм.рт.ст); продленное введение миорелаксантов; оценка ауторегуляция мозгового кровотока с последующей подбором оптимального АДср; управление температурой тела (поддержание нормотермии - $T 36,0 - 37,5$ °C)	
Уровень 3 (внутричерепная гипертензия, резистентная к опциям уровня 2)	
Барбитуровая кома; декомпрессивная гемикраниоэктомия; гипервентиляция (РаСО ₂ =30-32 мм.рт.ст); умеренная гипотермия ($T=35 - 36$ °C)	

нем температуры является $36 - 37.5^{\circ}\text{C}$. Умеренную гипотермию следует инициировать при наличии внутричерепной гипертензии, резистентной к терапевтическим опциям уровня 1 и 2, и, соответственно, при принятии решения о необходимости перехода к реализации опций уровня 3.

Очень важным является не допускать колебаний температуры при ее управлении у пациентов с внутричерепной гипертензией, поскольку быстрое повышение температуры может привести к дислокации и вклинению мозга. Колебания температуры тела не должны превышать 0.5°C в час и 1°C в сутки [37,179]. Длительность управления температурой тела у нейрореанимационных пациентов с ЧМТ не должна ограничиваться какими-либо запрограммированными временными промежутками, а должна быть индивидуализирована. Управлять температурой тела необходимо до тех пор, пока у пациента есть риск развития внутричерепной гипертензии или вторичного повреждения мозга какого-либо иного генеза [37].

В ситуациях, когда была использована гипотермия, согреть пациента следует медленно, со скоростью не выше $0.025 - 0.05^{\circ}\text{C}$ в час [172,180]. Следует помнить о, так называемом, ребаунд-эффекте, заключающемся в развитии лихорадки после окончания проведения гипотермии. Основная проблема, реализующаяся на этапе согревания, заключается в развитии внутричерепной гипертензии, которая может развиться даже при контролируемой скорости согревания. В такой ситуации необходимо незамедлительно вернуться к тому уровню температуры тела, который позволял контролировать ВЧД на безопасном уровне.

Управление температурой тела у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) представляет собой гетерогенную группу патологических состояний. ОНМК разделяют на ишемический и геморрагический инсульт. Геморрагический инсульт, в свою очередь, классифицируют на аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (аСАК) и внутримозговое кровоизлияние.

В настоящее время для пациентов с ОНМК вне зависимости от его вида сформулированы общие подходы к управлению температурой тела. Безусловно, существует достаточно большое количество специфических аспектов температурного гомеостаза, его дисбаланса и деталей управления температурой тела, характерных для каждой из субпопуляций пациентов с ОНМК.

Вне зависимости от варианта ОНМК всем нейрореанимационным пациентам с неинфекционной (нейрогенной) лихорадкой, необходимо проводить управление температурой тела [179,181]. Для непрерывного мониторинга температуры следует использовать ее измерение в пищеводе или в мочевом пузыре, а для управления температурой – аппараты для физического охлаждения с обратной связью [179,50,54]. При развитии неинфекционной лихорадки температуру следует снизить в течение, как минимум, одного часа ниже 37.5 °C [179,182,183]. В зависимости от клинической ситуации ее следует поддерживать в пределах 36.0–37.5 °C, однако оптимальным является 36.5–37.0 °C [179,184,185]. Рутинное использование терапевтической гипотермии у пациентов с ОНМК, по современным консенсусным представлениям, не показано [179]. Вместе с этим существует большое количество индивидуальных особенностей каждой конкретной клинической ситуации, когда решение относительно необходимости проведения гипотермии остается на усмотрение лечащей команды (см. ниже).

Как и для пострадавших с ЧМТ у пациентов с ОНМК следует избегать колебаний температуры более 0.5 °C в час и 1 °C в сутки [50]. Общим правилом управления температурой тела, в полной мере относящегося и к нейрореанимационным пациентам с ОНМК, является раннее выявление и агрессивная коррекция мышечной дрожи, которая сама по себе может приводить к аггравации повреждения мозга [186-188]. При прекращении использования охлаждающих систем у пациентов с ОНМК так же, как и у пострадавших с ЧМТ, возможно развитие ребаунд-эффекта с формированием лихорадки, резистентной к фармакологическим методам лечения [50].

***Управление температурой тела
у нейрореанимационных пациентов
с ишемическим инсультом.***

У пациентов с ишемическим инсультом лихорадка, развивающаяся как в ранние сроки (1–3 сутки), так и отсрочено (первые 7 суток), достоверно ассоциирована с ухудшением общих и неврологических исходов. Это касается исходов и острого периода инсульта, и спустя три месяца заболевания [189]. Неинфекционная лихорадка у пациентов с ишемическим инсультом развивается в первые сутки заболевания, а ее пик приходится на вторые сутки [189]. Чем длительнее лихорадка, тем хуже исходы у пациентов с ишемическим инсультом [190-192].

Не смотря на очевидную связь между лихорадкой и неблагоприятными исходами у пациентов с ишемическим инсультом, с одной стороны, а также многочисленными доказательствами эффективности гипотермии при гипоксически-ишемическом повреждении мозга, с другой стороны, до сих пор нет убедительных доказательств благоприятного влияния гипотермии на исходы у нейрореанимационных пациентов с ОНМК по ишемическому типу. Было проведено огромное количество исследований разного уровня доказательности, изучавших различные режимы гипотермии, сроки ее инициации и длительность. Были изучены самые различные комбинации терапии – варианты реперфузионной терапии в комбинации с гипотермией, декомпрессивная гемикраниоэктомия в комбинации с гипотермией. Были выполнены мета-анализы, изучавшие результаты многочисленных исследований гипотермии у пациентов с ишемическим инсультом [193]. По каким-то непонятным причинам все эти работы не позволили однозначно доказать эффективность гипотермии хоть в какой-то группе или подгруппе пациентов с ишемическим инсультом.

Еще совсем недавно складывалось впечатление, что профилактика лихорадки с поддержанием температуры тела 36.0 – 37.5 °С при ишемическом инсульте является, возможно, единственным оптимальным подходом в концепции управления

температурой тела. Однако результаты самых последних работ, в том числе и итоги системного анализа литературных данных подарили определенную надежду. Binda D с коллегами пришли к выводу, что системная гипотермия ($<36.5^{\circ}\text{C}$) в комбинации с интраоперационным селективным интраартериальным инфузионным охлаждением приводит к достоверному улучшению как общих исходов, так и неврологических исходов спустя три месяца после заболевания [193]. Интраоперационное селективное интраартериальное инфузионное охлаждение является новой методикой управления температурой тела у нейрореанимационных пациентов. Безусловно, эта методика требует дальнейшего активного изучения, но уже полученные на сегодня данные являются обнадеживающими.

***Управление температурой тела
у нейрореанимационных пациентов
с аневризматическим субарахноидальным
кровоизлиянием.***

Пациенты с аСАК представляют собой одну из наиболее тяжелых групп нейрореанимационных пациентов, для которых лихорадка является типичным клиническим проявлением их заболевания [194]. Многочисленными исследованиями доказана взаимосвязь между лихорадкой и более высокой частотой развития отсроченной церебральной ишемии на фоне церебрального вазоспазма, а также с неблагоприятными исходами заболевания [195-198]. Более выраженная и продолжительная лихорадка достоверно ассоциирована с худшими исходами у нейрореанимационных пациентов с аСАК [199,200]. У нейрореанимационных пациентов с аСАК доказана взаимосвязь между лихорадкой и следующими патологическими церебральными феноменами: увеличение метаболических потребностей нейрональных клеток и повышение ими потребления кислорода, увеличение концентрации возбуждающих нейротрансмиттеров и свободных радикалов, ишемическая кортикальная распространяющаяся деполаризация, повышение внутричерепного

давления, повреждение гематоэнцефалического барьера, инициация и аgravация эпилептиформной активности с формированием рефрактерного эпилептического статуса [201-206]. Все эти феномены являются факторами вторичного повреждения мозга.

Ставшим уже классическим рандомизированное исследование, проведенное в Колумбийском университете и опубликованное в 2010 году, продемонстрировало достоверное улучшение общих исходов острого периода заболевания, а также неврологических исходов спустя 3 и 12 месяцев у пациентов, которым проводили терапевтическую нормотермию в течение двух недель после разрыва церебральной аневризмы [207]. Две недели – это тот период, когда тяжесть церебральной дисфункции определяет, главным образом, церебральный вазоспазм, а все вышеперечисленные факторы вторичного повреждения мозга утяжеляют течение вазоспазма. Именно по этой причине консенсусная точка зрения заключается в целесообразности поддержания температуры 36.0 – 37.5 °C у нейроренаимационных пациентов в течение 14 суток после разрыва церебральной аневризмы.

Ряд исследований выявили интересный феномен у пациентов с тяжелым аСАК, заключающийся в развитии спонтанной гипотермии в первые двое суток [208]. При этом факторы раска развития гипотермии в острейшем периоде не отличаются от таковых у пациентов с развитием лихорадки. Это пациенты с массивным субарахноидально-вентрикулярным кровоизлиянием, с обязательным распространением крови в полость III желудочка. Гипотермия у этих пациентов сохраняется, как правило в течение двух суток, а затем, на 3 – 5 сутки развивается лихорадка. Появление лихорадки обычно совпадает с развитием церебрального вазоспазма. Повторный пик лихорадки развивается позднее, на 10-14 сутки и обусловлен уже инфекционными осложнениями. Такая динамика характерна как для пациентов с феноменом гипотермии в ранние сроки после аСАК, так и у больных с классической динамикой температуры тела.

Проведенные исследования не выявили принципиальных отличий в исходах между группами, в которых температуру поддерживали на уровне ниже 37.5 °С, 37.5 – 37.9 °С и 37.9 – 38.3 °С [208]. Таким образом, для нейрореанимационных пациентов с аСАК, как и для пациентов с ишемическим инсультом остается открытым вопрос о патофизиологической сути лихорадки. Является ли она просто эпифеноменом или реальным звеном в патогенезе повреждения мозга остается до конца непонятным. Также не ясно, при каком уровне температуры, если считать ее патологическим фактором, она становится фактором, повреждающим головной мозг. В сложившейся концептуальной ситуации место для гипотермии у пациентов с аСАК может быть только при реализации протокола коррекции внутричерепной гипертензии, вероятность развития которой достаточно высока у этой нейрореанимационной популяции больных.

Управление температурой тела у нейрореанимационных пациентов с внутримозговым кровоизлиянием

Внутримозговое кровоизлияние развивается относительно редко, составляя 10 – 20% от всех типов ОНМК [209-211]. Однако результаты лечения этого варианта ОНМК остаются наихудшими по сравнению с другими типами церебрального инсульта. Треть пациентов с внутримозговым кровоизлиянием умирает в остром периоде заболевания, а спустя 6 месяцев после начала заболевания только около 20% среди выживших обретают функциональную независимость от посторонней помощи [212-217].

Тяжесть состояния пациентов и неблагоприятные исходы при внутримозговом кровоизлиянии обусловлены целым рядом патофизиологических особенностей. Во-первых, это непосредственное повреждение мозга гематомой, определяемое размером, локализацией и распространением кровоизлияния, а также увеличением ее размеров – осложнения, типичного для первых суток заболевания [218,219]. Во-вторых, повышение внутричерепного давления вследствие формирования до-

полнительного объема в интракраниальном пространстве [218]. В-третьих, каскад нейротрансмиттерных и цитотоксических эффектов, проявляющихся разрушением гемато-энцефалического барьера, срывом ауторегуляции мозгового кровотока, формированием цитотоксического и вазогенного отека мозга и инициацией апоптоза [220,221]. В-четвертых, перифокальная зона отека вещества мозга, вносящая свой существенный вклад в развитие внутричерепной гипертензии [222].

Следует подчеркнуть особую патофизиологическую важность формирования перифокального отека. Отек развивается быстро, а его пик наступает между первой и второй неделями заболевания. Развитие перифокального отека паренхимы мозга имеет три стадии: (1) активация коагуляционного каскада; (2) повышения уровня тромбина; (3) ингибирование синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [223-225]. Первая стадия характеризуется повышением интерстициального осмотического давления, приводящим к накоплению жидкости в перифокальной зоне паренхимы мозга. На второй стадии происходит активация воспаления и инициация каскада комплемента в паренхиме перифокальной зоны, и, соответственно, разрушение гематоэнцефалического барьера вокруг гематомы. Третья стадия характеризуется гиперпродукцией свободных радикалов и нейрональной гибелью в зоне перифокального повреждения вещества мозга.

Строго говоря, если пациент выживает после кровоизлияния, то дальнейшую тяжесть состояния и исход заболевания во многом определяет именно течение перифокального отека паренхимы мозга. В этой связи два подхода лечения пациентов с внутримозговым кровоизлиянием имеют особенное значение: (1) удаление или уменьшение объема крови и (2) профилактика и коррекция перифокального отека вещества мозга. Тактику и стратегию удаления гематомы определяет исключительно нейрохирургическая команда клиники [226-229]. Таким образом, важнейшая задача нейрореанимационной команды заключается в правильном ведении перифокального отека паренхимы мозга у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием.

Наиболее эффективным методом интенсивной терапии, направленным на уменьшение перифокального отека является управление температурой тела. Безусловно, важное значение имеет поддержание нормального уровня натрия и артериального давления с недопущением развития гипонатремии и артериальной гипотензии. Однако нормонатремия и артериальная нормотензия позволяют предотвратить дальнейшую агравацию перифокального отека, но не приводят к профилактике его развития и не являются опциями, направленными на его коррекцию. Таким образом, единственным эффективным методом интенсивной терапии, благоприятно влияющим на состояние перифокальной зоны мозга, является управление температурой тела. Крайне важным является то, что в отличие от других вариантов ОНМК – ишемического инсульта и аСАК – исследованиями были доказаны благоприятные эффекты гипотермии, как на общие, так и на неврологические исходы [216,230,231].

Результаты проведенных исследований позволили прийти к важному консенсусному решению относительно тактики управления температурой тела у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием [216,230-232]. Пациентам, не нуждающимся в хирургическом удалении гематомы, следует проводить терапевтическую гипотермию ($<36.5^{\circ}\text{C}$) в течение, как минимум, 48 часов. При этом длительность гипотермии, учитывая пик развития перифокального отека паренхимы мозга, приходящегося на вторую неделю заболевания, может быть существенно пролонгирована.

Пациентам, нуждающимся в удалении гематомы, рекомендовано начинать гипотермию ($<36.5^{\circ}\text{C}$) до операции. В интраоперационном периоде параллельно с продолжением системной гипотермии ($<36.5^{\circ}\text{C}$) рекомендовано проведение, так называемого, локального интракратеребрального внутриполостного охлаждения [232]. Длительность системной гипотермии ($<36.5^{\circ}\text{C}$) в послеоперационном периоде должна составлять не менее 48 часов. Однако, как и у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, не нуждающихся в операции, у больных с необходимостью хирургического удаления

гематомы длительность гипотермии может быть увеличена с учетом клинической картины, патофизиологических данных о течении перифокального отека и решений лечащей команды.

Методика локального интракратеребрального внутриполостного охлаждения является, очевидно, новым направлением в управлении температурой тела. С патофизиологической точки зрения, эта методика может оказать благоприятные эффекты на течение перифокального отека паренхимы мозга. Интраоперационно после удаления внутримозговой гематомы образуется полость, которую орошают физиологическим раствором, имеющим температуру 33.5 °С. Это позволяет добиться необходимых благоприятных эффектов, обусловленных охлаждением ткани поврежденного мозга. Более низкая температура может привести с локальной вазоконстрикции и коагулопатии, которые, в свою очередь, станут причиной развития ишемии и повторного кровоизлияния [233]. В этой связи правильное температурное целеполагание при проведении локального интракратеребрального внутриполостного охлаждения является принципиальным компонентом этой перспективной методики. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, которые будут изучать особенности проведения локального интракратеребрального внутриполостного охлаждения у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием.

Управление температурой тела у нейрореанимационных пациентов с дисавтономией.

Вегетативная нервная система регулирует функциональное состояние гладкомышечной мускулатуры, а также желез внутренней и внешней секреции [234]. Тем самым вегетативная нервная система фактически регулирует постоянство внутренней среды организма, в том числе, и температурный гомеостаз, как часть общего гомеостаза. В этой связи закономерным является то, что центрами регуляции вегетативной нервной системы и температурного гомеостаза являются одни и те же анатомические структуры: диэнцефальная область, ствол головного мозга, спинальные центры [235,236].

Церебральные катастрофы часто приводят к повреждению вышеперечисленных анатомических структур, что является причиной формирования дисбаланса симпатической и парасимпатической системы. Формируется дисавтономия. Термин дисавтономия используется в различных областях медицины и патофизиологии на протяжении достаточно длительного времени. Однако авторами создания концепции дисавтономии в интенсивной терапии являются Рудигер и Сингер. Авторы предположили доминирование симпатической нервной системы над парасимпатической при развитии у пациента критического состояния, например, вследствие сепсиса. Также авторы предложили эффективный способ коррекции дисавтономии [237]. Эта тактика, заключающаяся в одновременном назначении дексметомедина и бета-блокаторов, продемонстрировала свою эффективность в виде улучшения исходов заболевания.

Авторы не акцентировали внимание на температурном гомеостазе. Однако можно предположить, что дисавтономия приводит к развитию лихорадки. Эпидемиологическим обоснованием этого является обычное для сепсиса развитие лихорадки у реанимационных пациентов, а патофизиологическим обоснованием – известные эффекты патологического повышения тонуса симпатической системы. Одним из классических проявлений симпатического шторма является повышение температуры тела.

В нейрореанимационной литературе существуют два термина, которые, по своей патофизиологической сути, крайне близки к дисавтономии. Это диэнцефальный синдром и пароксизмальная симпатическая гиперактивность. Оба эти термина имеют фактически единое происхождение. Создали эти понятия Пенфилд и Рассел еще в первой половине XX века при наблюдениях за пациентами как взрослого, так и детского возраста с опухолями диэнцефальной области [238,240]. Термин пароксизмальная симпатическая гиперактивность появился гораздо позднее, уже в XXI [240,241].

Патофизиологическим механизмом развития как диэнцефального синдрома, так и пароксизмальной симпатической гиперактивности является симпатический шторм. Морфо-

логическим субстратом, выявляемым при МРТ-исследовании головного мозга, является повреждение диэнцефальных и стволовых структур головного мозга [242]. Клиническая картина включает в себя тахикардию, гипергидроз, различные варианты нарушений мышечного тонуса и движений, гипертермию/лихорадку [238].

Терминологическая путаница возникает по причине того, что изолированный дисбаланс вегетативной нервной системы как у нейрореанимационных, так и у общереанимационных пациентов почти никогда не развивается. Клиническая картина всегда многогранна. К симптоматике вегетативного дисбаланса добавляется достаточно большое количество симптомов, обусловленных повреждением других отделов ЦНС, а также других жизненно важных органов и систем.

Таким образом, повреждение анатомических структур, регулирующих функциональное состояние вегетативной нервной системы, приводит к гиперактивации симпатической нервной системы. В настоящее время в нейрореанимационной и общереанимационной литературе встречается, как минимум, три термина – диэнцефальный синдром, пароксизмальной симпатической гиперактивности и дисавтономия. Вероятно, наиболее удобным и патофизиологически точным является термин дисавтономия. Предпочтительнее является использование именно этого термина.

При дисавтономии (диэнцефальном синдроме / пароксизмальной симпатической гиперактивности) происходит routine повышение температуры тела. Повышение температуры тела у пациентов с дисавтономией утяжеляет состояние пациента и ухудшает исход его заболевания. По своей сути, повышение температуры тела при дисавтономии может быть как лихорадкой, так и гипертермией. В этой связи дифференциация лихорадки и гипертермии является принципиальным у этой популяции пациентов. Важность такой дифференциации заключается в различной терапевтической тактике. Лихорадка требует контроля над ней с избеганием повышения температуры выше 38.1 °C, тогда как гипертермия требует поддержания терапевтической нормотермии (36.5 – 37.5 °C).

ГЛАВА 7.

Критические состояния в общереанимационной практике: нарушения температурного гомеостаза и управление температурой тела.

В общереанимационной практике повышение температуры тела может быть в рамках развития любого из возможных патофизиологических состояний – гипертермии, инфекционной или неинфекционной лихорадки, а также их комбинаций. Безусловно, наиболее частым в общереанимационной практике патофизиологическим феноменом, проявляющимся повышением температуры тела, является инфекционная лихорадка. Как правило, она развивается при критических состояниях и ассоциирована с наличием внебольничных или нозокомиальных инфекционных заболеваний. Внебольничная и нозокомиальная пневмония, нозокомиальная инфекция мочевыделительной системы, синусит и сепсис являются наиболее частыми причинами инфекционной лихорадки у общереанимационных пациентов.

Управление температурой тела при умеренной инфекционной лихорадке (37.5 – 39.5 °C) у общереанимационного пациента.

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 заболевания [243,171,244-245]. Только в двух из этих исследований при анализе влияния лихорадки на исходы учитывали наличие или отсутствие у реанимационного пациента сепсиса или других инфекционных осложнений [171,245]. При наличии сепсиса у реанимационного пациента лихорадка не приводила к изменению летальности [171]. Ретроспективный анализ 636 051 реанимационного пациента позволил выявить, что лихорадка выше 39 °C, развившаяся в первые сутки

после поступления в отделение реанимации, благоприятно влияла на исходы, если причиной поступления больного в реанимацию был сепсис или другое инфекционное заболевание [245]. Наименьшая летальность у реанимационных пациентов с сепсисом регистрируется при пиковых значениях температуры $39 - 39.4^{\circ}\text{C}$ [245]. 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 [171]. Искусственное снижение температуры тела в этой субпопуляции общереанимационных пациентов приводят к ухудшению исходов заболевания и к развитию различных осложнений и побочных эффектов, ассоциированных с применением методик охлаждения.

Таким образом, при умеренной инфекционной лихорадке ($37.5 - 39.5^{\circ}\text{C}$) у общереанимационного пациента снижение температуры тела не показано, поскольку оно ассоциировано с ухудшением исходов заболевания, в том числе, и с повышением летальности.

Управление температурой тела при неинфекционной лихорадке, при выраженной (выше 39.5°C) и/или длительной (дольше 5 – 7 суток) инфекционной лихорадке.

Летальность у общереанимационных пациентов достоверно выше при выраженной и длительной лихорадке. Так, летальность при лихорадке выше 39.5°C достоверно выше, чем при температуре $38.3-39.5^{\circ}\text{C}$ (20.3% и 12%, соответственно, $p < 0.0001$) [243,246]. Точно также летальность при лихорадке, сохраняющейся более 5 суток, достоверно выше по сравнению с лихорадкой длительностью меньше 5 суток (62.5% и 29.6%, соответственно, $p < 0.0001$) [155,247]. Целевым уровнем температуры при инфекционной лихорадке должен быть уровень умеренной лихорадки ($37.5 - 39.5^{\circ}\text{C}$), а при неинфекционной лихорадке следует стремиться достижения нормотермии ($36^{\circ}\text{C} - 37.5^{\circ}\text{C}$). Это обусловлено

тем, что неинфекционная лихорадка у общереанимационных пациентов не имеет никаких благоприятных эффектов. При температуре выше 37.5°C у общереанимационных пациентов с неинфекционной лихорадкой отмечается тенденция к ухудшению исходов, а при температуре выше 38.3°C достоверно ухудшаются исходы, в том числе, достоверно повышается 28-суточная летальность [171].

При принятии решения о необходимости снижения температуры тела у общереанимационного пациента следует всегда начинать с фармакологического метода. Препаратами выбора являются НПВП и парацетамол.

Мета-анализ не выявил ни благоприятного, ни негативного влияния антипиретической терапии НПВП на исходы заболевания у реанимационных пациентов с сепсисом или другими инфекционными осложнениями [248,249]. Дизайн одного из наиболее крупных рандомизированных многоцентровых трайлов по изучению влияния НПВП на исходы у реанимационных пациентов с сепсисом включал в себя использования ибупрофена в дозе 10 мг/кг или плацебо каждые 6 часов в течение 48 часов [250]. В результате было выявлено, 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 [251,252]. При этом в половине опубликованных исследований удалось определить позитивные, 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 вошло 15 818 реанимационных пациентов с самой разнообразной патологией [253]. 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 вошло 700 реанимационных пациентов с лихорадкой, продемонстрировали отсутствие влияния парацетамола на исходы у реанимационных пациентов с инфекционной лихорадкой [254].

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. Глава 3).

При неэффективности фармакологической коррекции лихорадки (неинфекционной или выраженной и/или длительной инфекционной) у общереанимационного пациента, вероятно, целесообразно применение физических методов охлаждения. Следует отметить относительно небольшое количество исследований, посвященных применению методов физического охлаждения у общереанимационных пациентов.

Рандомизированное многоцентровое исследование, изучавшее влияние терапевтической нормотермии (36.5°C–37.0°C) на исходы 200 общереанимационных пациентов с лихорадкой, септическим шоком и ИВЛ, выявило следующие результаты [255]. Во-первых, современные аппараты наружного охлаждения с системой обратной связи способны эффективно снижать температуру тела в самой тяжелой популяции пациентов с сепсисом. Во-вторых, на фоне проведения наружного охлаждения потребность в вазопрессорных препаратах достоверно, в три раза снижали в течение 48 часов. В-третьих, управление температурой тела приводило к достоверному снижению 14-суточной летальности. Однако в дальнейшем показатели летальности в группах выравнивались. К моменту окончания лечения пациентов в отделении реанимации и в госпитале летальность в группах не отличалась.

Дизайн другого исследования включал в себя сравнение агрессивной тактики управления температурой тела у общереанимационных пациентов с травмой и лихорадкой (парацетамол при температуре более 38.5°C и физическое охлаждение при температуре выше 39.5°C) с более консервативной тактикой (использование парацетамола и наружного охлаждения при достижении температуры тела выше 40°C) было прекращено досрочно [256]. 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 авторов этого исследования, является тот факт, что группу с агрессивной тактикой в 100% наблюдений составили пациенты с инфекцией, тогда как в группе с консервативной тактикой пациенты с инфекцией составили 75%, а в 25% наблюдений были пациенты с неинфекционной лихорадкой.

Таким образом, при выраженной (выше 39.5 °C) и длительной (дольше 5 – 7 суток) инфекционной лихорадке, а также при неинфекционной лихорадке у общереанимационных пациентов следует начинать управление температурой тела. При неинфекционной лихорадке следует стремиться к нормотермии (36–37.5°C). При инфекционной лихорадке трудно однозначно сформулировать корректные целевые значения. Вероятно, это должен быть уровень 37.5–38.3°C. Начинать снижение температуры у общереанимационного пациента следует с фармакологического лечения. Охлаждение общереанимационного пациента физическими методами показано при неэффективности фармакологического лечения, а также при развитии нестабильности гемодинамики.

Управление температурой тела общереанимационного пациента при гипертермии.

Лечение пациентов с гипертермией имеет свои особенности. При гипертермии неэффективны ни парацетамол, ни НПВП [257]. Обязательным является проведение этиопатогенетического лечения пациента с гипертермией (см. глава 3). Эффективное лечение пациента со злокачественной гипертермией невозможно без использования дантролена. При 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 необходимо добиться снижения температуры тела, прежде всего, методами физического охлаждения [258]. Учитывая то, что тепловой удар представляет собой провоспалительное состояние, есть данные об эффективности стероидов и рекомбинантного активированного протеина С [259,260]. При гипертермии у пациентов с серотониновым синдромом важно вовремя диагностировать это состояние и отменить серотонинергические препараты. Иногда может потребоваться физическое охлаждение.

Таким образом, принцип управления температурой тела общереанимационного пациента при гипертермии любого генеза отличается от ведения пациентов с инфекционной лихорадкой. При гипертермии необходимо как можно быстрее снизить температуру тела до уровня нормотермии (36.0 – 37.5 °C) с последующим скрупулезным поддержанием этих целевых значений на фоне проведения специфического этиопатогенетического лечения.

Управление температурой тела у пациентов с РДС

Респираторный дистресс-синдром (РДС) представляет собой классическое общереанимационное состояние, ассоциированное с высокой летальностью. Не смотря на колоссальные усилия, предпринимаемые всем международным научным сообществом и направленные на улучшение исходов при РДС, не удается добиться госпитальной летальности при

этом состоянии менее 40% [261]. Повышение температуры тела является типичным для пациентов с РДС. При этом, каким образом повышение температуры тела и ее управление влияют на исходы РДС остается предметом дискуссий.

Исследование, проведенное еще в 2015 году Schell-Chaple с соавторами, выявило прямо пропорциональную зависимость между температурой тела у пациентов с РДС и выживаемостью: чем выше температура, тем лучше выживаемость [262]. Повышение температуры тела пациента с РДС приводило к снижению риска развития летального исхода на 15%. Пандемия COVID-19 отчетливо продемонстрировала иную зависимость – чем выше температура тела при COVID-19-ассоциированном РДС, тем ниже выживаемость [263].

Крайне интересная концепция была создана Fang с соавторами на основании результатов исследования, опубликованного в 2023 году [264]. Авторы пришли к выводу, что при доказанном инфекционном процессе и, соответственно, при развитии инфекционной лихорадки у пациента с РДС, исход был достоверно лучше по сравнению с теми, у которых температура составляла 36.5 – 36.9 °С. При этом летальность оказалась наибольшей, и она была достоверно выше, у пациентов с температурой 36.5 – 36.9 °С. Не было выявлено различий в исходах среди подгрупп пациентов, у которых температура была такой сама по себе или причина отсутствия лихорадки заключалась в искусственном управлении температурой тела, то есть при целенаправленном терапевтическом предотвращении лихорадки у пациентов с РДС. Однако, при отсутствии инфекционного процесса, то есть при неинфекционной лихорадке, или при гипертермии наибольшая летальность была в группе пациентов с температурой тела выше 38.5 °С. Безусловно, при РДС и отсутствии инфекции, вероятно, речь идет о неинфекционной лихорадке, а не о гипертермии. Однако, дифференцировать неинфекционную лихорадку и гипертермию у пациента с РДС почти невозможно.

Таким образом, РДС стала еще одной патологией, для которой была доказана крайне высокая значимость дифференциации инфекционной лихорадки от других причин повы-

шения температуры тела (неинфекционная лихорадка или гипертермия). Эта значимость продиктована, прежде всего, определением тактики в управлении температурой тела. При инфекционной лихорадке попытка снижения температуры тела, вероятно, приведет к повышению летальности. При неинфекционной лихорадке и при гипертермии, напротив, сохраняющееся повышение температуры тела, вероятно, приведет к повышению летальности.

Дисавтономия, метаболизм и управление температурой тела

В предыдущей главе, посвященной проблеме нейрореанимационных состояний при церебральных катастрофах, была обсуждена проблема дисавтономии и ее тесной связи с нарушением температурного гомеостаза. Также была описана одна из концепций интенсивной терапии – концепция декатехоламинизации. Её суть заключается в блокировании гиперсимпатомиметического состояния при помощи одновременного назначения бета-блокаторов и альфа-адреномиметика центрального механизма действия (дексмедетомидина). Реализация этой концепции продемонстрировала свою достоверную эффективность при лечении пациентов с сепсисом.

Пандемия COVID-19 выявила важнейшую общереанимационную проблему. Достаточно быстро после начала пандемии, уже в 2020 году, стало очевидным, что результаты вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ-ЭКМО) при COVID-19-ассоциированном РДС существенно хуже по сравнению с ВВ-ЭКМО у пациентов с РДС другой этиологии. При ведении пациентов с COVID-19-ассоциированным РДС при помощи ВВ-ЭКМО наша лечащая команда в своей рутинной практике использовала принципы декатехоламинизации с целью понижения сердечного выброса пациента для уравнивания последнего с искусственным сердечным выбросом и достижением адекватных параметров оксигенации. Клиническим обоснованием использования концепции декатехоламинизации была тахикардия, рутинно выявляемая у

подавляющего большинства пациентов с COVID-19 тяжелого течения и, особенно, у пациентов с COVID-19-ассоциированным РДС. Как правило, тахикардия у таких пациентов оказывалась рефрактерной к проводимой ритмоурежающей терапии.

Нами было проведено исследование, посвященное этой проблеме. Был набран клинический материал, в которой вошли пациенты с COVID-19-ассоциированным РДС, требующие использования ВВ-ЭКМО. Всем пациентам проводили мониторинг дисавтономии при помощи холтеровского мониторинга ЭКГ. Анализ и интерпретация полученных данных был проведен уже по завершению набора материала. Это совпало с окончанием пандемии и формированием штаммов вируса, редко приводящих к развитию COVID-19-ассоциированного РДС.

У всех пациентов, вошедших в исследование, была выявлена дисавтономия [265]. Каково же было наше удивление, когда гиперсимпатического состояния не было выявлено ни в одном из наблюдений. Напротив, у всех пациентов было определено грубое превалирование парасимпатической системы над симпатической. При фенотипе, проявляющемся повышенным тонусом парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и низким тонусом симпатического отдела, ЧСС была достоверно выше, чем у пациентов с повышенным тонусом парасимпатического отдела и нормальным тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы. С точки зрения банальной патофизиологической логики, должно быть наоборот. Выявленный феномен был назван нами «вегетативным парадоксом». С учетом полученных результатов, стало понятно, почему концепция декатехоламинизации оказалась неэффективной у пациентов с COVID-19-ассоциированным РДС, требующим применения ВВ-ЭКМО. У этих пациентов просто отсутствовал субстрат для действия бета-блокаторов и дексмететомидина – не было гиперсимпатикомиметического состояния, а было сформировано гиперпарасимпатикомиметическое состояние.

Именно этот патофизиологический феномен (гиперпарасимпатикомиметическое состояние), не описанный ранее, возможно, является основной причиной существенно худших результатов проведения ВВ-ЭКМО при COVID-19-ассоциированного РДС по сравнению с ВВ-ЭКМО при РДС другой этиологии. По результатам проведенного нами исследования мы спекулятивно предположили, что единственным эффективным методом коррекции нарушений оксигенации, не смотря на проведение ВВ-ЭКМО при COVID-19-ассоциированном РДС, могла бы стать индуцированная гипотермия. Именно гипотермия была бы способна корректировать «вегетативный парадокс» за счет снижения метаболических потребностей организма, уравнивания собственного и искусственного сердечного выброса и стабилизации показателей газообмена при проведении ВВ-ЭКМО у пациентов с COVID-19-ассоциированным РДС.

Гипотермия действительно понижает метаболизм и метаболические потребности [266]. Терапевтическая гипотермия может действительно оказаться полезной при проведении ВВ-ЭКМО [267]. Однако такой интерпретации взаимосвязи между дисавтономией, COVID-19-ассоциированным РДС, ВВ-ЭКМО, метаболизмом и управлением температуры тела в анестезиологии-реаниматологии ранее сделано не было.

Уже после осознания этих глубинных взаимоотношений в нашу клинику поступила пациентка с РДС, клиническое наблюдение которой необходимо привести.

Пациентка К, 36 лет поступила в клинику первичной госпитализации с разрывом правостороннего tuboовариального абсцесса, левосторонним пиосальпингом, распространенным гнойно-фибринозным перитонитом. Пациентка была оперирована, выполнено удаление абсцесса, произведена санация брюшной полости. В послеоперационном периоде развился сепсис, РДС. Была начата ИВЛ, и на 10 сутки после поступления в клинику первичной госпитализации пациентка была переведена в ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России для проведения ВВ-ЭКМО. При поступлении было выполнено КТ-исследование грудной клетки (Рис. 3).

При поступлении пациентка была в седации, гемодинамически нестабильная с потребностью в инфузии норадреналина в дозе 0,15 мкг/кг/мин. ИВЛ проводили через трахеостомическую трубку с агрессивными параметрами. Несмотря на это р/ф-индекс составлял 0.7. Начато В-В ЭКМО с параметрами: скорость 6000 об/мин, поток 5,2 л/мин, поток кислорода на мембрану оксигенатора 2 л/мин. Эти параметры позволили стабилизировать показатели газообмена. Была начата продленная вено-венозная гемодиалфильтрация, антибактериальная терапия в соответствии с данными микробиологических исследований.

Сохранялась гемодинамическая нестабильность с потребностью в введении норадреналина. Обращала на себя внимание тахикардия 110-130 ударов в минуту, резистентная к проводимой ритмоурежающей терапии. Гиповолемия была исключена, пациентка получала адекватное обезболивание наркотическими анальгетиками, достаточную седацию и миорелаксацию. Спустя сутки относительно стабильной ситуации по состоянию газообмена на фоне прежних параметров ИВЛ, ВВ-ЭКМО и проводимой седации, обезболивания и миорелаксации внезапно развилась десатурация до 80% с соответствующими изменениями газового состава артериальной крови. Температура была 36.8 – 37,2 °С. Было принято решение о проведении гипотермии (35 °С).

Гипотермия позволила в течение двух часов стабилизировать параметры газообмена. Длительность гипотермии составила проводили в 72 часа. Все это время пациентке проводили заместительную почечную и антибактериальную терапию, энтеральное питание. Затем пациентка была постепенно согрета до 37 – 37.5 °С. В течение последующих 4 суток параметры газообмена оставались стабильными. Однако не удавалось снизить ни параметры ИВЛ, ни параметры ЭКМО. На 9 сутки после начала ЭКМО повторился эпизод десатурации с развитием гипоксемии. Пациентку вновь ввели в умеренную гипотермию (35 °С), которую проводили в течение последующих 72 часов.

Повторное согревание стало успешным. Постепенно уда-

лось снизить параметры ИВЛ и затем – ЭКМО. Длительность ЭКМО составила 17 суток, ИВЛ – 31 сутки. После удаления трахеостомической трубки пациентка была переведена в профильное отделение, а затем, спустя 45 суток пребывания в нашем стационаре была выписана домой в стабильном состоянии. Перед выпиской было выполнено контрольное КТ-исследование грудной клетки, выявившее почти полный регресс РДС (Рис. 4).

Таким образом, представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует клиническую ситуацию, в которой невозможно было добиться успеха любым другим способом за исключением управления температурой тела и проведением терапевтической гипотермии. Безусловно, эта зона использования управления температурой тела требует дальнейшего изучения, которое осложняется, прежде всего, сложностью участвующих патофизиологических феноменов. В концепции использования низкой температуры у пациентов с тяжелым РДС, требующих проведения ВВ-ЭКМО, оказываются интимно переплетенными феномен дисавтономии, метаболических процессов во время критического состояния, грубых нарушений газообмена и температурного гомеостаза. Каждый из этих феноменов и состояний является предметом оживленных научных дискуссий, а некоторые из них, например, дисавтономия, до сих пор не имеют четких дефинитивных

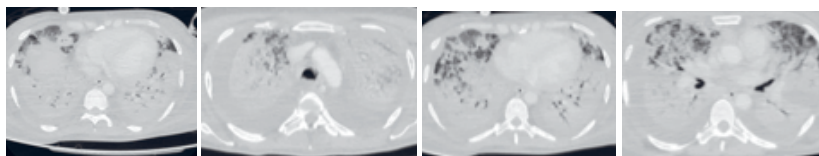


Рис. 3. КТ-исследование грудной клетки при поступлении пациентки в ФМБЦ им А.И. Бурназяна.

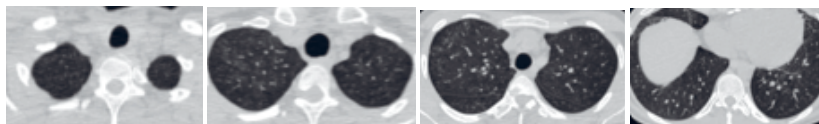


Рис. 4. КТ-исследование грудной клетки при выписке пациентки из ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

границ. Когда такие трудные, с патофизиологической и клинической точек зрения, феномены и состояния оказываются переплетенными в рамках одного клинического наблюдения, ситуация усложняется кратно. Однако погружение именно в такие наблюдения открывают новые перспективы для эффективного использования концепции управления температурой тела в анестезиологии-реаниматологии.

Согревание у общереанимационных пациентов.

Согревание общереанимационных пациентов необходимо проводить при непреднамеренно развившейся гипотермии и при переохлаждении [268]. В наиболее тяжелых ситуациях, когда гипотермия привела к асистолии или, когда функционирование сердечно-сосудистой системы неэффективно, следует использовать экстракорпоральные методики поддержания жизнеобеспечения – вено-артериальную ЭКМО [269]. 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 спонтанной гипотермией [270]. Эта гипотеза основана на убедительных данных о том, что пациенты с «септической гипотермией» имеют достоверно хуже исходы по сравнению с пациентами с сепсисом и умеренной лихорадкой ($37.5 - 39.5^{\circ}\text{C}$). 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 $35.0 - 35.9^{\circ}\text{C}$, у 38% пациентов с температурой $32 - 34.9^{\circ}\text{C}$, у 60% пациентов с температурой ниже 32°C , у 18% пациентов с умеренной лихорадкой, у 21% пациентов с выраженной лихорадкой и у 30% пациентов со смешанными нарушениями температурного гомеостаза [271]. Другие авторы демонстрируют схожие результаты [244,254,271,273]. В связи с этим было сделано предположение, что согревание пациента с

«септической гипотермией» окажет благоприятное воздействие на исходы. Однако прежде, чем сформулировать убедительные рекомендации, должны быть проведены исследования высокой степени достоверности.

Таким образом, активное согревание пациента, в том числе и с помощью экстракорпоральных методик поддержания жизнеобеспечения, необходимо проводить у пациентов с непреднамеренной гипотермией при переохлаждении. Также следует иметь в виду возможные благоприятные эффекты индуцированного согревания у пациентов с, так называемой, «септической гипотермией».

Нарушение температурного гомеостаза и управление температурой тела у пациентов с ожогами.

С точки зрения нарушений температурного гомеостаза, пострадавшие с ожоговой травмой, представляют собой особую группу общереанимационных пациентов, и требуют отдельного обсуждения. Тяжелая термическая травма, развивающаяся при повреждении более 30% площади поверхности тела, приводит к персистирующему гиперметаболическому-гиперкатаболическому ответу. Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма (СГГ) становится ключевым в патогенезе полиорганной дисфункции, разрушения мышц, развития инфекционных осложнений [273]. Выраженность СГГ прямо пропорциональна площади ожогового повреждения, а также имеет тесную корреляцию с гипердинамическим паттерном кровообращения и нарушениями температурного гомеостаза [274,275]. Энергетические затраты кратно повышаются при развитии СГГ, главным образом, по двум причинам: (1) формирование гиперсимпатикомиметического состояния; (2) компенсация потерь теплоты [276].

Потеря теплоты у пациентов с ожогами полиэтиологична и происходит почти на всех этапах лечения. Утрата защитной функции кожи, предотвращающей потери теплоты, является, безусловно, ведущей причиной потери теплоты у пациентов с ожогами. Чем больше площадь ожогового повреждения,

тем более выражена потеря теплоты. Воспаление кожных покровов, инициируемое ожоговым повреждением, а также использование влажных повязок также повышают потери теплоты через ожоговые поверхности. Вынужденное длительное пребывание пациента с ожоговым повреждением в обнаженном виде при проведении необходимого осмотра и обработки ран на первых этапах лечения приводят к существенной потере теплоты. Пострадавшие с ожоговой травмой, особенно, при развитии у них ожогового шока, нуждаются в проведении массивной инфузионно-трансфузионной терапии [277]. Использование не согретых инфузионных растворов комнатной температуры является значимым фактором, приводящим к развитию непреднамеренной гипотермии. Многочисленные и длительные оперативные вмешательства и перевязки ожоговых поверхностей с соответствующим влиянием анестезиологических препаратов (см. глава 4) представляют собой еще один значимый фактор развития гипотермии у этой категории общереанимационных пациентов [278,90,279].

Существует несколько направлений терапии пациентов с ожоговой травмой, относящихся к управлению температурой тела: (1) коррекция СГГ; (2) повышение температуры воздуха в операционной или отделении реанимации; (3) использование устройств для наружного согревания и подогрева инфузионно-трансфузионных растворов.

Как было указано выше СГГ приводит к повышению температуры тела. С патофизиологической точки зрения, при СГГ развивается неинфекционная лихорадка и/или гипертермия. Опциями коррекции СГГ являются следующие: раннее начало энтерального питания и физической реабилитации, применение бета-блокаторов (пропранолол), применение анаболической терапии (оксандролон), использование рекомбинантного гормона роста, инсулинотерапия [273,280-282].

Температура окружающей среды – операционной или отделения реанимации – является важным фактором, определяющим, как саму температуру тела пострадавшего с ожоговой травмой, так и уровень метаболизма. Чем больше

площадь повреждения кожных покровов, тем большее значение приобретает температура воздуха помещения, где находится пациент. Ожоговые пациенты представляют собой уникальную группу реанимационных пациентов в плане высокой зависимости от температуры окружающей среды.

Ранние исследования продемонстрировали благоприятные эффекты повышения температуры окружающей среды [283]. Стандартной температурой операционной является 19 – 23 °С. Авторы продемонстрировали, что повышение температуры воздуха в операционной до 30 – 40 °С приводит к стабильному поддержанию интраоперационной нормотермии у ожоговых пациентов с обширными повреждениями (площадь повреждения >30 – 40%). Также было доказано благоприятное воздействие повышенной температуры в операционной на метаболизм у пострадавших с ожогами. Вместе с этим, были показаны негативное влияние высокой температуры в операционной, как на самого пациента, так и на операционную бригаду [284-292]. Более поздние исследования не сумели доказать благоприятных эффектов повышения температуры окружающей среды на исходы у ожоговых пациентов. В итоге, в настоящее время методика повышения температуры в операционной рутинно не используется.

Методики наружного согревания – различные согревающие фены и матрасы – рутинно и успешно используют в практике анестезиологии-реанимации (см. глава 3). Однако пострадавшим с ожоговой травмой, особенно при обширном поражении, часто невозможно безопасно использовать эти устройства с учетом специфики патологического процесса. Безусловно, это затрудняет поддержание нормотермии у пациентов с ожогами, являясь значимым фактором риска развития непреднамеренной гипотермии. Использование у пострадавших с ожоговой травмой систем, согревающих вводимые инфузионно-трансфузионные растворы, является необходимым [293]. Это особенно актуально на ранних этапах оказания помощи, когда объемы внутривенно вводимой жидкости оказываются большими.

Учитывая выше описанную специфику использования согревающих систем, особенное значение для ожоговых пациентов приобретает система внутривенного управления температурой тела. Классическим представителем этой концептуальной системы управления температурой тела является устройство TermoGard, Zoll. Данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности аппарата TermoGard в достижении и поддержании целевой температуры тела у реанимационных пациентов с ожоговой травмой [294-296]. Вместе с этим следует помнить о вероятных осложнениях, прежде всего, тромбоэмболических и инфекционных при использовании систем для внутривенного управления температурой тела.

Чрезвычайный научный и практический интерес представляет новая концепция, относящаяся к управлению температурой тела пострадавших с ожоговой травмой и заключающаяся в проведении терапевтической гипотермии в остром периоде ожоговой болезни [297]. Доклинические исследования продемонстрировали, что гипотермия достоверно уменьшает воспаление и метаболизм у животных с моделью ожогового повреждения [298]. Клинические исследования продемонстрировали достоверное улучшение заживления ожоговой поверхности и достоверное снижение необходимости проведения хирургического лечения ожоговых ран при проведении терапевтической гипотермии [299]. Безусловно, эта концепция нуждается во всестороннем и скрупулезном изучении. Однако само по себе ее появление в анестезиолого-реанимационном научно-практическом поле заслуживает адекватного внимания.

Таким образом, управление температурой тела у пострадавших с ожоговой травмой является одним из приоритетных направлений проводимой интенсивной терапии в этой популяции общереанимационных пациентов. Достижение и поддержание нормотермии, а также своевременная коррекция синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма с уменьшением метаболических затрат является классической и важной анестезиолого-реанимационной задачей, которая

отражена в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ожогами. Вместе с устоявшимися представлениями об управлении температурой тела у этой категории реанимационных пациентов, в литературе существуют сформулированные концепции, меняющие терапевтические подходы к этой проблеме. Так, например, применение у реанимационных пациентов терапевтической гипотермии в остром периоде ожоговой болезни, очевидно, может стать перспективным. Однако эта концепция нуждается в дальнейших исследованиях.

ГЛАВА 8.

Осложнения терапевтической нормотермии и гипотермии.

В главе 3 описаны клинически значимые побочные эффекты и осложнения фармакологических препаратов, наиболее часто используемых в практике анестезиологии-реаниматологии для при управлении температурой тела. Эта глава посвящена обсуждению побочных эффектов и осложнений, обусловленных непосредственным воздействием целевой температуры, достигаемой при помощи физического охлаждения пациента.

Любой метод лечения имеет определенные побочные эффекты и осложнения. Чем менее физиологичным является метод лечения, тем выше частота и шире спектр побочных эффектов и осложнений. Охлаждение пациента с последующим поддержанием у него пониженной температуры не является физиологичным. Чем дальше целевой уровень температуры тела от значений нормотермии, тем выше вероятность развития различных побочных эффектов и осложнений, в том числе и достаточно тяжелых.

Гипотермия влияет на сердечно-сосудистую систему. Типичными проявлениями является урежение ЧСС и развитие различных аритмий. При проведении умеренной гипотермии (33 – 35 °C) у пациентов всегда происходит урежение ЧСС, как правило, с развитием той или иной степени выраженности брадикардии [300,301]. Однако она почти никогда не приобретает характер жизненно угрожающей. Тем не менее вполне вероятным сценарием является снижение на этом фоне сердечного выброса и затем – развитие артериальной гипотензии.

Гипотермия приводит к развитию гипокалиемии и гипомagneзиемии, а также вызывает гиперсимпатомиметическое состояние [302-304]. Эти изменения вместе с непосредственным влиянием температуры на миокард и проводящую систему сердца приводят к аритмиям различной тяжести в зависимости от выраженности гипотермии. Так, при

температуре 33 – 35 °С происходит удлинение интервала QT. При температуре 30 – 32 °С высокий риск развития фибрилляции предсердий, а при температуре ниже 30 °С – фибрилляции желудочков, часто оказывающейся резистентной к дефибрилляции [303,304]. Кроме этого, при выраженной гипотермии (<28 °С) на ЭКГ может появиться J-волна, имитирующая подъем сегмента ST.

Развивающаяся при гипотермии гипокалиемия вызвана не только ренальными потерями калия, но и температурозависимым перемещением калия между вне- и внутриклеточным пространством. Так, при гипотермии происходит перемещение ионов калия во внутриклеточное пространство из внеклеточного, а при согревании – наоборот, во внеклеточное пространство из внутриклеточного [303,304]. Это приводит к развитию гиперкалиемии при согревании, особенно, если согревание происходит быстро, а на этапе проведения гипотермии производили восполнение уровня калия. Иногда во время согревания пациента гиперкалиемия может достигать критических значений с развитием гемодинамически значимой атриовентрикулярной блокады и даже асистолии. Эта проблема становится особенно актуальной, если у пациента есть хроническая или острая почечная дисфункция. В этой связи важным является не только тщательное мониторирование уровня калия на всех этапах проведения гипотермии (индукция, поддержание, согревание), но и продуманный подход к коррекции гипокалиемии на этапе индукции и поддержания гипотермии. Вполне достаточным будет поддержание уровня калия на его нижней границе нормы (3.5 ммоль/л). Незначительно сниженные значения калиемии на этих этапах гипотермии будут являться более безопасными, чем значения калиемии 4.5-5.0 ммоль/л.

Снижение температуры тела приводит к холод-индуцированной вазоконстрикции, повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и, соответственно – к повышению постнагрузки сердца [305]. Гипотермия повышает сосудистую проницаемость и экстравазацию жидкости, что, в свою очередь, приводит

к повышению вязкости крови и гематокрита. Считается, что снижение температуры тела на каждый градус ниже 36.5 °C приводит к повышению гематокрита приблизительно на 4-6% на [303,304].

Еще одной причиной гиповолемии является, так называемый холодовой диурез. Причиной его развития является снижение синтеза и секреции антидиуретического гормона, обусловленного охлаждением [306,307]. Фактически происходит формирование несахарного мочеизнурения (диабета). При неэффективности восполнения потерь жидкости с развитием гипернатриемии следует рассмотреть вопрос о целесообразности и безопасности использования десмопрессина ацетата с заместительной целью.

Гипотермия приводит к коагулопатии и повышает риск развития геморрагических осложнений за счет негативного влияния на состояние тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза [303,304]. Гипотермия способна увеличить протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время (ПВ и АЧТВ), а также снизить агрегацию тромбоцитов [308]. Однако такие негативные эффекты гипотермии на систему гемостаза характерны почти исключительно для температуры менее 33 °C. Современные клинические рекомендации, касающиеся проведения терапевтической нормотермии (36 – 37.5 °C) и умеренной гипотермии (33 – 35 °C), не требуют проведения профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития коагулологических нарушений.

Ранние работы, посвященные клиническому применению гипотермии, демонстрировали негативные эффекты охлаждения на функционирование ЖКТ [309]. Однако позднее было доказано, что нормотермия (36 – 37.5 °C) и умеренная гипотермия (33 – 35 °C) почти не влияют на моторику ЖКТ [310,311]. Вместе с этим, при проведении терапевтической нормотермии и гипотермии функция ЖКТ должна быть тщательно мониторируема. Наша команда провела научное исследование, посвященное эндокринопатиям критического состояния, в том числе и у пациентов, нуждающихся в про-

ведении управления температурой тела. Одним из основных результатов этой работы стало формирование клинических критериев тиреоидной дисфункции критического состояния (ТДКС), которые включают в себя сочетание брадикардии, гипотермии (или отсутствие лихорадки при наличии отчетливых признаков инфекционного процесса) и гастростаза (изолированного или вместе с парезом кишечника) [312].

Эта триада симптомов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, настолько важна и почти патогномонична для диагностики ТДКС, что, по-сути, отодвигает на второй план диагностическое значение уровней тиреоидных гормонов. Очевидно, что терапевтическая нормотермия или гипотермия маскирует ТДКС и делает невозможным ее своевременную диагностику на основании клинических данных. В свою очередь, вовремя не скорректированная гормонами щитовидной железы тиреоидная дисфункция приведет к развитию тяжелого пареза ЖКТ, внутрибрюшной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. Формируется замкнутый круг, результатом которого может явиться летальный исход. В этой связи необходимо подчеркнуть принципиальную важность высокой настороженности реаниматолога в плане своевременной диагностики ТДКС при проведении терапевтической нормотермии и гипотермии.

Гипотермия оказывает влияние на функцию иммунной системы. Было показано, что гипотермия снижает мобильность и фагоцитарную активность лейкоцитов [303,304]. Также было показано ухудшение функциональной активности системы комплемента на фоне гипотермии [314]. Однако работы, демонстрирующие негативные эффекты на иммунную систему, либо относятся к ранним, либо являются доклиническими. Клинические работы последнего десятилетия свидетельствуют об отсутствии доказанных негативных эффектов температуры 33 – 35 °C / 36 – 37.5 °C на состояние иммунной системы. Современные клинические рекомендации не требуют проведения профилактической противомикробной терапии при использовании терапевтической нормотермии или умеренной гипотермии.

Наиболее серьезным побочным эффектом терапевтической нормотермии и умеренной гипотермии является мышечная дрожь, развитие которой может не только нивелировать благоприятные эффекты управления температурой тела, но даже ухудшить состояние пациентов и исход заболевания. Снижение температуры тела на каждый градус Цельсия приводит к снижению метаболических затрат приблизительно на 6%. Однако мышечная дрожь, в зависимости от ее выраженности, повышает метаболические затраты в разы [315]. Безусловно, такое изменение метаболизма, обусловленное мышечной дрожью, незамедлительно приведет к ишемическому повреждению клеток в зоне нестабильного органного кровотока и зоны терапевтического интереса. В этой связи, мышечная дрожь должна быть выявлена как можно раньше и купирована как можно эффективнее. Мы не раз уже в предыдущих главах останавливались на описании различных аспектов этой проблемы. Важность проблемы мышечной дрожи в концепции управления температурой тела в анестезиологии-реаниматологии беспрецедентна, поэтому еще раз ей уделено должное внимание.

Таким образом, нормотермия и умеренная гипотермия представляет собой достаточно безопасное направление терапии, специфичное для анестезиологии-реаниматологии. Следует помнить, что клинически значимые побочные эффекты и осложнения при физическом охлаждении пациента развиваются, главным образом, в двух ситуациях: (1) мышечная дрожь, некупированная вовремя и адекватно; (2) преднамеренное или непреднамеренное охлаждение пациента ниже 33 °С с формированием жизненно угрожающих осложнений.

Список литературы:

1. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation *Anesthesiology*. 2008;109:318-38.
2. Lenhardt R. Body temperature regulation and anesthesia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:635-644.
3. Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, et al. The effect of pyrogen administration on sweating and vasoconstriction thresholds during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1999;90:1587-95.
4. Sladen RN. Perioperative thermoregulation in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1996;109:33-4.
5. Lenhardt R. The effect of anesthesia on body temperature control. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010;1;2:1145-54.
6. Wagner M, Lim-Hing K, Bautista MA, et al. Comparison of a Continuous Non-invasive Temperature to Monitor Core Temperature Measures During Targeted Temperature Management. *Neurocrit Care*. 2021;34:449-455.
7. Hensel, H. Thermoreception and Temperature Regulation. Academic Press; London: 1981
8. Гладких И.Н., Синцова О.В., Лейченко Е.В., Козлов С.А. Ионный канал TRPV 1: структурные особенности, модуляторы активности, терапевтический потенциал. *Успехи биологической химии*, т. 61, 2021, с. 107–154
9. McKemy DD. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol Pain*. 2005;22;1:16.
10. McCoy J, Shen M, Huang W, et al. Inhibitors of Platelet Integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$. 2010 Mar 27 [updated 2011 Mar 3]. In: *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2010–.
11. Vay L, Gu C, McNaughton PA. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. *Br J Pharmacol*. 2012;165:787-801.
12. Xu H, Delling M, Jun JC, Clapham DE. Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat Neurosci*. 2006;9:628-35.
13. Poulos DA. Central processing of cutaneous temperature information. *Fed Proc* 1981;40:2825–9.
14. Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat Neurosci* 2008;11:62–71.
15. Nakajima Y. Controversies in the temperature management of critically ill patients. *J Anesth*. 2016;30:873-83.
16. Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:74-104.
17. Werner J. System properties, feedback control and effector coordination of human temperature regulation. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109:13-25.
18. Frank SM, Nguyen JM, Garcia CM, Barnes RA. Temperature monitoring practices during regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1999 Feb;88(2):373-7.
19. Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, et al. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology*;82:1160-8.

20. Hales, JRS. Skin arteriovenous anastomoses, their control and role in thermoregulation, Cardiovascular Shunts: Phylogenetic, Ontogenetic and Clinical Aspects. Johansen, K.; Burggren, W., editors. Munksgaard; Copenhagen: 1985. p. 433-51.
21. Greif R, Laciny S, Rajek A, et al. Blood pressure response to thermoregulatory vasoconstriction during isoflurane and desflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:847–52.
22. Wilkins BW, Holowatz LA, Wong BJ, Minson CT. Nitric oxide is not permissive for cutaneous active vasodilatation in humans. *J Physiol.* 2003;548:963-9.
23. Shastry S, Dietz NM, Halliwill JR, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on cutaneous vasodilation during body heating in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85:830-4.
24. Kenny GP, Periard J, Journeay WS, et al. Cutaneous active vasodilation in humans during passive heating postexercise. *J Appl Physiol.* 2003;95:1025-31.
25. Buono MJ, Sjöholm NT. Effect of physical training on peripheral sweat production. *J Appl Physiol.* 1988;65:811-4.
26. Flavahan NA: The role of vascular alpha-2- adrenoceptors as cutaneous thermosensors. *News Physiol Sci.* 1991;6:251-255.
27. Hales JRS: Skin arteriovenous anastomoses, their control and role in thermoregulation. In. Cardiovascular Shunts: Phylogenetic, Ontogenetic and Clinical Aspects. Eds K Johansen, W Burggren. Munksgaard, Copenhagen. 1985:433-451.
28. Pozos RS, EK Stauffer, PA Iazzo: Shivering and other forms of tremor. In. Living in the Cold: Physiological and Biochemical Adaptations. Eds. HC Heller. Elsevier Science Publishing Co. 1986:531-537.
29. Nedergaard J, Cannon B. The uncoupling protein thermogenin and mitochondrial thermogenesis. *New Comp Biochem* 1992;23:385–420.
30. Dawkins MJR, Scopes JW. Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the human new-born infant. *Nature* 1965;206:201–2.
31. van Marken Lichtenbelt WD, Daanen HAM. Cold-induced metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care* 2003;6:469–75.
32. Jessen K. An assessment of human regulatory nonshivering thermogenesis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:138–43.
33. Curras MC, Kelso SR, Boulant JA. Intracellular analysis of inherent and synaptic activity in hypothalamic thermosensitive neurones in the rat. *J Physiol* 1991;440:257–71.
34. Tayefeh F, Plattner O, Sessler DI, Ikeda T, Marder D. Circadian changes in the sweatingtovasoconstriction interthreshold range. *Pflügers Arch* 1998;435:402–6.
35. Lee KA. Circadian temperature rhythms in relation to menstrual cycle phase. *J Biol Rhythms* 1988;3:255–63
36. Washington D, Sessler DI, Moayeri A, Merrifield B, Prager M, McGuire J, Belani K, Hudson S, Schroeder M. Thermoregulatory responses to hyperthermia during isoflurane anesthesia in humans. *J Appl Physiol* 1993;74:82–7.
37. Lavinio A, Coles JP, Robba C, et al. Targeted temperature control following traumatic brain injury: ESICM/NACCS best practice consensus recommendations. *Crit Care.* 2024;28:170.
38. Paal P, Brugger H, Strapazzon G. Accidental hypothermia. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:547-563.
39. Morrison SF, Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annu Rev Physiol* 2019;81:285–308.

40. Munro N. Fever in acute and critical care: a diagnostic approach. *AACN Adv Crit Care*. 2014;25:237-48
41. Dionigi R, Dionigi G, Rovera F, Boni L. Postoperative fever. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 2:S17-20.
42. Ali S, Ganesan D, Sundaramoorthy V. Quad fever in a case of cervical cord injury - A rare case report. *Asian J Neurosurg*. 2022;17:85-87.
43. Goyal J, Jha R, Bhatia P, Mani RK. QUAD fever: beware of non-infectious fever in high spinal cord injuries. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017219937.
44. Bicego KC, Barros RCH, Branco LGS. Physiology of temperature regulation: comparative aspects. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007;147:616-639.
45. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ*. 2015;39:139-48.
46. Elmer J, Callaway CW. Temperature control after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2023;189:109882.
47. Horseman M, Panahi L, Udeani G. Drug-Induced Hyperthermia Review. *Cureus*. 2022;14:e27278.
48. Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. *JAMA*. 2005;293:2918-24.
49. Lavinio A, Andrzejowski J, Antonopoulou I, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: updated consensus guideline recommendations by the Neuroprotective Therapy Consensus Review (NTCR) group. *Br J Anaesth*. 2023.
50. Taccone FS, Picetti E, Vincent JL. High quality targeted temperature management (TTM) after cardiac arrest. *Crit Care*. 2020;24:1-7.
51. Jo KW. Target temperature management in traumatic brain injury with a focus on adverse events, recognition, and prevention. *Acute Crit Care*. 2022;37:483.
52. Vinkers CH, Penning R, Hellhammer J, et al. The effect of stress on core and peripheral body temperature in humans. *Stress*. 2013;16:520-30.
53. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:448-54.
54. Paal P, Pasquier M, Darocha T, et al. Accidental hypothermia: 2021 update. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:501.
55. Fallis WM. Monitoring urinary bladder temperature in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care*. 2002;11:38-45; quiz 47.
56. Paal P, Gordon L, Strapazzon G, et al. Accidental hypothermia-an update : The content of this review is endorsed by the International Commission for Mountain Emergency Medicine (ICAR MEDCOM). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:111.
57. Akers JL, Dupnick AC, Hillman EL, et al. Inadvertent Perioperative Hypothermia Risks and Postoperative Complications: A Retrospective Study. *AORN J*. 2019;109:741-747.
58. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012;109:69-79.
59. Campbell G, Alderson P, Smith AF, Warttig S. Warming of intravenous and irrigation fluids for preventing inadvertent perioperative hypothermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD009891.

60. Moola S, Lockwood C. Effectiveness of strategies for the management and/or prevention of hypothermia within the adult perioperative environment. *Int J Evid Based Healthc*. 2011;9:337-45.
61. Lewis SR, Baker PE, Andrews PJ, et al. Interventions to reduce body temperature to 35 °C to 37 °C in adults and children with traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD006811.
62. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44:489-506.
63. Hammond NE, Boyle M. Pharmacological versus non-pharmacological antipyretic treatments in febrile critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2011;24:4-17.
64. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin)* 2021;8:351–71.
65. Brown E. Cox-2 inhibitors. *Physician Exec*. 1999;25:74-6.
66. Pascucci RA. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: indications and complications. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102:487-9.
67. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin*. 2012;28:499-516.
68. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71:11-23.
69. Prescott LF. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther*. 2000;7:143-7.
70. Clark WG, Clark YL. Changes in body temperature after administration of acetylcholine, histamine, morphine, prostaglandins and related agents. *Neurosci Biobehav Rev*. 1980;4:175-240.
71. Arellano F, Sacristán JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38:617-9.
72. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:459-77.
73. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care*. 2016 ;20:247.
74. Leclerc C, Talebian Nia M, Giesbrecht GG. Heat Transfer Capabilities of Surface Cooling Systems for Inducing Therapeutic Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2023;13:149-158.
75. Sonder P, Janssens GN, Beishuizen A, et al. Efficacy of different cooling technologies for therapeutic temperature management: A prospective intervention study. *Resuscitation*. 2018;124:14-20.
76. Idrissi S, Martens P, Fritz H, et al. Safety and feasibility of nasopharyngeal evaporative cooling in the emergency department setting in survivors of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010;81:943-9.
77. Lee DH, Lee BK, Cho YS, et al. Heat loss augmented by extracorporeal circulation is associated with overcooling in cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management. *Sci Rep*. 2022;12:6186.
78. Busch HJ, Eichwede F, Födisch M, et al. Safety and feasibility of nasopharyngeal evaporative cooling in the emergency department setting in survivors of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010;81:943-9.
79. Badjatia N, Gupta N, Sanchez S, et al. Safety and Feasibility of a Novel Transnasal Cooling Device to Induce Normothermia in Febrile Cerebrovascular Patients.

- Neurocrit Care. 2021;34:500-507.
80. Giuliani E, Magnoni S, Fei M, et al. A Novel Cooling Device for Targeted Brain Temperature Control and Therapeutic Hypothermia: Feasibility Study in an Animal Model. *Neurocrit Care*. 2016;25:464-472.
 81. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, 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;115:3064-70.
 82. Feldman Z, Zachari S, Reichenenthal E, et al. Brain edema and neurological status with rapid infusion of lactated Ringer's or 5% dextrose solution following head trauma. *J Neurosurg*. 1995;83:1060-6.
 83. Madden LK, Hill M, May TL, et al. The implementation of targeted temperature management: an evidence-based guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2017;27:468-87.
 84. Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - an analysis of the TTM trial data. *Crit Care*. 2016;20:381.
 85. Wang X, Moy BT, Hiendlmayr BJ, et al. Intravascular Cooling Catheter-Related Venous Thromboembolism After Hypothermia: A Case Report and Review of the Literature. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2018;8:117-120.
 86. Taccone FS, Hollenberg J, Forsberg S, et al. Effect of intra-arrest trans-nasal evaporative cooling in out-of-hospital cardiac arrest: a pooled individual participant data analysis. *Crit Care*. 2021;25:198.
 87. Miyazaki Y, Yamamoto I, Shinozuka S, Sato O. Microsurgical anatomy of the cavernous sinus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1994;34:150-63.
 88. Lavinio A, Andrzejowski J, Antonopoulou I, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: updated consensus guideline recommendations by the Neuroprotective Therapy Consensus Review (NTCR) group. *Br J Anaesth*. 2023.
 89. Taccone FS, Donadello K, Mayer SA. Manipulating temperature: devices for targeted temperature management (TTM) in brain injury. *Intensive Care Med*. 2022;48:1409-12.
 90. Sessler DI, Ponte J. Shivering during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:816-21.
 91. Glosten B, Sessler DI, Faure EAM, et al. Central temperature changes are poorly perceived during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992;77:10-6.
 92. Gupta P, Gupta M. Intrathecal Tramadol for Prevention of Postanesthesia Shivering after Subarachnoid Block: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Comparison of Two Different Doses (10 and 20 mg). *Anesth Essays Res*. 2018;12:495-500.
 93. Morettini E, Turchini F, Tofani L, et al. Intraoperative core temperature monitoring: accuracy and precision of zero-heat flux heated controlled servo sensor compared with esophageal temperature during major surgery; the ESOSPOT study. *J Clin Monit Comput*. 2020;34:1111-9.
 94. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet*. 2016;387:2655-64.
 95. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, et al. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;82:1169-80.

96. Annadata RS, Sessler DI, Tayefeh F, et al. Desflurane slightly increases the sweating threshold, but produces marked, non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;83:1205–11.
97. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, et al. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997;87:835–41.
98. Kurz A, Go JC, Sessler DI, et al. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;83:293–9.
99. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, et al. Isoflurane produces marked and non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1996;85:240–5.
100. Alfonsi P, Adam F, Passard A, et al. Nefopam, a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold. *Anesthesiology* 2004;100:37–43.
101. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997;86:1046–54.
102. Washington DE, Sessler DI, McGuire J, et al. Painful stimulation minimally increases the thermoregulatory threshold for vasoconstriction during enflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1992;77:286–90.
103. Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, et al. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. *Anesthesiology* 1994;80:253–60.
104. Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1999;91:1687–92.
105. Ozaki M, Kurz A, Sessler DI, et al. Thermoregulatory thresholds during spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:282–8.
106. Kurz A, Sessler DI, Schroeder M, Kurz M. Thermoregulatory response thresholds during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:721–6.
107. Leslie K, Sessler DI. Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. *Anesthesiology* 1996;84:1327–31.
108. Glosten B, Sessler DI, Faure EAM, et al. Central temperature changes are poorly perceived during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992;77:10–6.
109. Ikeda T, Kim J-S, Sessler DI, et al. Isoflurane alters shivering patterns and reduces maximum shivering intensity. *Anesthesiology* 1998;88:866–73.
110. Kurz A, Xiong J, Sessler DI, et al. Desflurane reduces the gain of thermoregulatory arterio-venous shunt vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 1995;83:1212–9.
111. Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M. Heat balance and distribution during the core temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1995;83:491–9.
112. Horn E-P, Schroeder F, Wilhelm S, et al. Postoperative pain facilitates non-thermoregulatory tremor. *Anesthesiology* 1999;91:979–84.
113. Sharkey A, Lipton JM, Murphy MT, Giesecke AH. Inhibition of postanesthetic shivering with radiant heat. *Anesthesiology* 1987;66:249–52.
114. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549–556.

115. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-563.
116. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
117. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2021;384:2283-94.
118. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1056-61.
119. Callaway CW. Targeted temperature management with hypothermia for comatose patients after cardiac arrest. *Clin Exp Emerg Med* 2023;10:5-17.
120. Granfeldt A, Holmberg MJ, Nolan JP, et al. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) advanced life support task force. Targeted temperature management in adult cardiac arrest: systematic review and meta- analysis. *Resuscitation* 2021;167:160-72.
121. Fernando SM, Di Santo P, Sadeghirad B, et al. Targeted temperature management following out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and network meta-analysis of temperature targets. *Intensive Care Med* 2021;47:1078-88.
122. Jiang L, Bian Y, Liu W, et al. Treatment of comatose survivors of in-hospital cardiac arrest with extended endovascular cooling method for 72 h: A propensity score-matched analysis. *Shock*. 2024;61:204-208.
123. Sawyer KN, Humbert A, Leroux BG, et al; Resuscitation Outcomes Consortium. Relationship Between Duration of Targeted Temperature Management, Ischemic Interval, and Good Functional Outcome From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2020;48:370-377
124. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med* 2022;48:261-9.
125. Olai H, Thorneus G, Watson H, et al. Meta-analysis of targeted temperature management in animal models of cardiac arrest. *Intensive Care Med Exp* 2020;8:3.
126. Arrich J, Herkner H, Mu llner D, Behringer W. Targeted temperature management after cardiac arrest. A systematic review and meta- analysis of animal studies. *Resuscitation* 2021;162:47-55.
127. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, et al. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2006;113:2690-6.
128. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1348-58.
129. Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, et al. Effect of trans-nasal evaporative intra-arrest cooling on functional neurologic outcome in out-of-hospital cardiac arrest: The PRINCESS randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1677-85.
130. Bernard SA, Smith K, Finn J, et al. 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;134:797-805.
131. Cronberg T, Greer DM, Lilja G, et al. Brain injury after cardiac arrest: from prognostication of comatose patients to rehabilitation. *Lancet Neurol* 2020;19:611-622
132. Ko SB, Ortega-Gutierrez S, Choi HA, et al. Status epilepticus- induced hyperemia and brain tissue hypoxia after cardiac arrest. *Arch Neurol* 2011;68:1323-6.

133. Nutma S, Tjepkema-Cloostermans MC, Ruijter BJ, et al. Effects of targeted temperature management at 33 °C vs. 36 °C on comatose patients after cardiac arrest stratified by the severity of encephalopathy. *Resuscitation* 2022;173:147–53.
134. Lybeck A, Friberg H, Nielsen N, et al. Postanoxic electrographic status epilepticus and serum biomarkers of brain injury. *Resuscitation* 2021;158:253–7.
135. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000;41:1534–9.
136. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 2016;375:2457–67.
137. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, et al. Therapeutic Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. *Can J Neurol Sci* 2015;42:221–9.
138. Song H, Kang C, Park J, et al. Intracranial pressure patterns and Neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest survivors after targeted temperature management: a retrospective observational study. *J Clin Med* 2021;10:5697.
139. Naito H, Isotani E, Callaway CW, et al. Intracranial pressure increases during re-warming period after mild therapeutic hypothermia in postcardiac arrest patients. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2016;6:189–93.
140. Sekhon MS, Griesdale DE, Ainslie PN, et al. Intracranial pressure and compliance in hypoxic ischemic brain injury patients after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;141:96–103.
141. Sekhon MS, Ainslie PN, Menon DK, et al. Brain hypoxia secondary to diffusion limitation in hypoxic ischemic brain injury postcardiac arrest. *Crit Care Med* 2020;48:378–84.
142. Raad RA, Tan WK, Bennet L, et al. Role of the cerebrovascular and metabolic responses in the delayed phases of injury after transient cerebral ischemia in fetal sheep. *Stroke* 1999;30:2735–41. discussion 2741–2.
143. Hoiland RL, Ainslie PN, Wellington CL, et al. Brain hypoxia is associated with neuroglial injury in humans post-cardiac arrest. *Circ Res* 2021;129:583–97.
144. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, et al. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1995;38:919–25.
145. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*. 2022;48:261–269.
146. Callaway CW, Coppler PJ, Faro J, et al. Association of initial illness severity and outcomes after cardiac arrest with targeted temperature management at 36 °C or 33 °C. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208215.
147. Nishikimi M, Ogura T, Nishida K, et al. Outcome related to level of targeted temperature management in postcardiac arrest syndrome of low, moderate, and high severities: a nationwide multicenter prospective registry. *Crit Care Med* 2021;49:e741–50.
148. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Kuroda Y. Japanese Association for Acute Medicine out-of-hospital cardiac arrest (JAAM-OHCA) registry. Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry. *Ann Intensive Care* 2019;9:127.
149. Holm A, Reinikainen M, Kurola J, et al. Factors associated with fever after cardiac arrest: A post-hoc analysis of the FINNRESUSCI study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2024;68:635–644.

150. Teague RS, Ranson SW. The role of the anterior hypothalamus in temperature regulation. *Am J Physiol.* 1936;117:562-570.
151. Davidson C. Disturbances of temperature regulation in man. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis.* 1940;20:774-823.
152. Zeimheimer HM. Temperature disturbances and the hypothalamus. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis.* 1940;20:824-840.
153. Rudy TA, Williams JW, Yaksh TL. Antagonism by indomethacin of neurogenic hyperthermia produced by unilateral puncture of the anterior hypothalamic/pre-optic region. *J Physiol.* 1977; 272:721-736.
154. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med.* 2017;32:124-129.
155. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25: 668-673.
156. Rincon F, Patel U, Schorr C, et al. Brain injury as a risk factor for fever upon admission to the intensive care unit and association with in-hospital case fatality: a matched cohort study. *J Intensive Care Med.* 2015;30:107-114.
157. Badjatia N. Fever control in the neuro-ICU: why, who and when? *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:79-82.
158. GreerDM, FunkSE, ReavenNL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke.* 2008;39:3029-3035.
159. Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2004; 32:1489-1495.
160. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2007;68:1013-1019.
161. Saxena M, Young P, Pilcher D, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med.* 2015;41:823-832.
162. Moltz H. Fever: causes and consequences. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993;17:237-269.
163. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2006;34: 617-623.
164. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet.* 1996;347:422-425.
165. Holtzclaw B. The febrile response in critical care: state of the science. *Heart Lung.* 1992;21:482-501.
166. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke.* 1998;29:529-534.
167. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37:s250-s57.
168. Oddo M, Frangos S, Milby A, et al. Induced normothermia attenuates cerebral metabolic distress in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and refractory fever. *Stroke.* 2009;40:1913-1916.
169. Popugaev KA, Petrikov SS, Abudeev SA. Central nervous infection. Chapter from “Neurological and Neurosurgical Emergencies” edited by Kapoor I, Prabhakar H, Mahajan C, 2024, Elsevier, Academic Press, London – San Diego:469-492

170. Abudeev SA, Kiselev KV, Kruglyakov NM, et al. Cerebrospinal Fluid Presepsin As a Marker of Nosocomial Infections of the Central Nervous System: A Prospective Observational Study. *Front Neurol.* 2018;9:58.
171. 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.
172. Omairi AM, Pandey S. Targeted temperature management. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
173. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;2012.
174. Lavinio A. Therapeutic hypothermia: heat transfer from warmed endotracheal tubes to oesophageal temperature probes poses risk of life-threatening overcooling. *Br J Anaesth.* 2011;107(eLetters).
175. Brain Trauma Foundation: Guidelines for the Management of Severe TBI, 4th Edition; 2016. <https://braintrauma.org/coma/guidelines/guidelines-for-the-management-of-severe-tbi-4th-ed>. Accessed Dec 2023.
176. Hawryluk GW, Aguilera S, Buki A, et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med.* 2019;45:1783–94.
177. Dennis LJ, Mayer SA. Diagnosis and management of increased intracranial pressure. *Neurol India.* 2001;49:S37-50.
178. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med.* 2020;46:919-929.
179. Lavinio A, Andrzejowski J, Antonopoulou I, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: updated consensus guideline recommendations by the Neuroprotective Therapy Consensus Review (NTCR) group. *Br J Anaesth.* 2023.
180. Jain A, Gray M, Slisz S, et al. Shivering treatments for targeted temperature management: a review. *J Neurosci Nurs.* 2018;50:63–7.
181. Nyholm L, Howells T, Lewen A, et al. The influence of hyperthermia on intracranial pressure, cerebral oximetry and cerebral metabolism in traumatic brain injury. *Ups J Med Sci* 2017; 122: 177e84
182. Cariou A, Payen JF, Asehnoune K, et al. Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 1e14
183. Muengtawepong S, Srivilaithon W. Targeted temperature management in neurological intensive care unit. *World J Methodol* 2017;7:55.
184. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410e4
185. Avila Gomez P, Hervella P, Da Silva-Candal A, et al. Temperature-induced changes in reperfused stroke: inflammatory and thrombolytic biomarkers. *J Clin Med* 2020; 9:2108
186. Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, et al. Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: the Bedside Shivering Assessment Scale. *Stroke* 2008;39:3242e7

187. Choi HA, Ko SB, Presciutti M, et al. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. *Neurocrit Care* 2011;14:389e94
188. Jain A, Gray M, Slisz S, et al. Shivering treatments for targeted temperature management: a review. *J Neurosci Nurs* 2018;50:63
189. Mezuki S, Matsuo R, Irie F, et al; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Body temperature in the acute phase and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2024;19:e0296639.
190. Geurts M, Scheijmans FE, van Seeters T, et al. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: relation to infarct size and outcome. *BMC Neurol*. 2016;16: 233.
191. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al. An early rise in body temperature is related to unfavorable outcome after stroke: data from the Pais study. *J Neurol*. 2011;258:302–307.
192. Karaszewski B, Thomas RG, Dennis MS, Wardlaw JM. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: relation to stroke severity and outcome. *BMC Neurol*. 2012;12:123.
193. Binda DD, Baker MB, Varghese S, et al. Targeted Temperature Management for Patients with Acute Ischemic Stroke: A Literature Review. *J Clin Med*. 2024;13:586.
194. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:617–23
195. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2008;39:3029–35.
196. Suehiro E, Sadahiro H, Goto H, et al. Importance of early postoperative body temperature management for treatment of subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2016;25:1482– 8.
197. Oliveira Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology*. 2001;56:1299–304.
198. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology*. 2007;68:1013–9.
199. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, et al. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65:1043–50.
200. Naidech AM, Bendok BR, Bernstein RA, et al. Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;63:212– 7.
201. Holtzclaw BJ. The febrile response in critical care: state of the science. *Heart Lung J Crit Care*. 1992;21:482–501.
202. Stocchetti N, Protti A, Lattuada M, et al. Impact of pyrexia on neuro- chemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1135–9.
203. Wang H, Wang B, Normoyle KP, et al. Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists. *Front Neurosci*. 2014;8:307.
204. Schiefecker AJ, Kofler M, Gaasch M, et al. Brain temperature but not core temperature increases during spreading depolarizations in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38:549–58.

205. Busija DW, Leffler CW, Pourcyrus M. Hyperthermia increases cerebral metabolic rate and blood flow in neonatal pigs. *Am J Physiol.* 1988;255:H343–6.
206. Hartings JA, Strong AJ, Fabricius M, et al. Spreading depolarizations and late secondary insults after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2009;26:1857–66.
207. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery.* 2010;66:696–700.
208. Rass V, Ianosi BA, Lindner A, et al. Beyond Control: Temperature Burden in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage-An Observational Study. *Neurocrit Care.* 2024;20.
209. Rincon F, Mayer S. Intracerebral hemorrhage: clinical overview and pathophysiologic concepts. *Transl. Stroke Res.* 2012;3:10–24.
210. Rincon F, Mayer S. The epidemiology of intracerebral hemorrhage in the United States from 1979 to 2008. *Neurocrit. Care* 2013;19:95–102.
211. Cui H, He H, Yang A, et al. Efficacy of deferoxamine in animal models of intracerebral hemorrhage: a systematic review and stratified meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0127256.
212. Mayer S, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2005;4:662–72.
213. Han Y, Sheng K, Su M, et al. Local mild hypothermia therapy as an augmentation strategy for minimally invasive surgery of hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017;13:41–9.
214. Wilkinson D, Pandey A, Thompson B, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage. *Neuropharmacology* 2018;134:240–8.
215. Broderick J, Grotta J, Naidech A, et al. The story of intracerebral hemorrhage: From recalcitrant to treatable disease. *Stroke* 2021;52:1905–14.
216. Baker T, Durbin J, Troiani Z., et al. Therapeutic hypothermia for intracerebral hemorrhage: Systematic review and meta-analysis of the experimental and clinical literature. *Int. J. Stroke* 2022;17:506–16.
217. Baker T, Kellner C, Colbourne F, et al. Consensus recommendations on therapeutic hypothermia after minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation from the hypothermia for intracerebral hemorrhage (HICH) working group. *Front. Neurol.* 2022;13:859894.
218. Xu BN, Yabuki A, Mishina H, et al. Pathophysiology of brain swelling after acute experimental brain compression and decompression. *Neurosurgery.* 1993;32:289–96.
219. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28:1–5.
220. Oeinc M, Neunhoeffer F, Buttler K-J, et al. Dynamic cerebral autoregulation in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2013;44:2722–8.
221. Olivot JM, Mlynash M, Kleinman JT, et al. DASH investigators. MRI profile of the perihematomal region in acute intracerebral hemorrhage stroke. *J Cereb Circ.* 2010;41:2681– 3.
222. Ironside N, Chen CJ, Ding D, et al. Perihematomal edema after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2019;50:1626–33.
223. Ducruet AF, Zacharia BE, Hickman ZL, et al. The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol.* 2009;219:398–403.

224. Hua Y, Xi G, Keep RF, Hoff JT. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;92:1016–22.
225. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2012;11:720–31.
226. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. MISTIE Investigators. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44:627–34.
227. Kellner CP, Song R, Ali M, et al. Time to evacuation and functional outcome after minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation. *Stroke J Cereb Circ.* 2022;52:e536–9.
228. Wagner KR, Xi G, Hua Y, et al. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection. *J Neurosurg.* 1999;90:491–8.
229. Kellner CP, Song R, Pan J, et al. Long-term functional outcome following minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation. *J Neurointerv Surg.* 2020;12:489–94.
230. Campbell B, Mitchell P, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1573–82.
231. Su X, Zheng K, Ma Q, et al. Effect of local mild hypothermia on regional cerebral blood flow in patients with acute intracerebral hemorrhage assessed by 99mTc-ECD SPECT imaging. *J. Xray Sci. Technol.* 2015;23:101–9.
232. Han Y, Sheng K, Su M, et al. Local mild hypothermia therapy as an augmentation strategy for minimally invasive surgery of hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;13:41–9.
233. Koehn J, Wang R, de Rojas Leal C, et al. Neck cooling induces blood pressure increase and peripheral vasoconstriction in healthy persons. *Neurol Sci: Off J Italian Neurol Soc Italian Soc Clin Neurophysiol.* 2020;41:2521–9.
234. Wehrwein EA. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System Chapter from Comprehensive Physiology ed. by Wehrwein EA, Orer H S, Barman SM. 2016;6:1239-1278.
235. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiological Measurement* 2017;38:89-118..
236. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *American Journal of Pharmaceutical Education.* 2007;71:Art.78.
237. Rudiger A, Singer M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit Care.* 2016;20:309.
238. Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry.* 1929;22:358-74.
239. Penfield W. The influence of the diencephalon and hypothysis upon general autonomic function. *Can Med Assoc J.* 1934;30:589-98.
240. Perkes IE, Menon DK, Nott MT, Baguley IJ. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: a review of diagnostic criteria. *Brain Inj.* 2011;25:925-32.
241. Ценципер Л.М., Терехов И.С., Шевелев О.А. и др. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор). *Общая реаниматология.* 2022;18:55–67.

242. Choi HA, Jeon SB, Samuel S, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:370.
243. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2008;36:1531-5.
244. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:811-6.
245. 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;38:437-44.
246. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. *J Crit Care.* 2012;27:428-33.
247. Kiekkas P, Velissaris D, Karanikolas M, et al. Peak body temperature predicts mortality in critically ill patients without cerebral damage. *Heart Lung.* 2010;39:208-16.
248. Niven DJ, Stelfox HT, Laupland KB: Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2013;28:303-10.
249. 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 meta-analysis. *Crit Care Resus.* 2011;13:125-31.
250. 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;336:912-8.
251. Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, et al. Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care.* 2004;8:R474-82.
252. 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.
253. 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.
254. 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;373:2215-24.
255. 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;185:1088-95.
256. 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;6:369-75.
257. Heled Y, Fleischmann C, Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2013;24:85-96.
258. Vicario SJ, Okabajue R, Haltom T. Rapid cooling in classic heatstroke: effect on mortality rates. *Am J Emerg Med.* 1986;4:394-8.
259. 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;33:1522-8.
260. Chen CM, Hou CC, Cheng KC, et al. Activated protein C therapy in a rat heat stroke model. *Crit Care Med.* 2006;34:1960-6.

261. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016;315:788–800.
262. Schell-Chaple HM, Puntillo KA, Matthay MA, et al. Body temperature and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care* 2015;24:15–23.
263. Liu M, Han S, Liao Q, et al. Outcomes and prognostic factors in 70 non-survivors and 595 survivors with COVID-19 in Wuhan, China. *Transbound Emerg Dis* 2021;68:3611–23.
264. Fang Y, Zhang Y, Huang X, et al. Association Between Temperature During Intensive Care Unit and Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2023;17.
265. Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В. и др. Влияние фенотипов COVID-19-ассоциированной дисавтономии на эффективность вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2023;12:614–24.
266. Flickinger KL, Weissman A, Elmer J, et al. Metabolic Manipulation and Therapeutic Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2024;14:46-51.
267. Kimmoun A, Vanhuysse F, Levy B. Improving blood oxygenation during venovenous ECMO for ARDS. *Intensive Care Med.* 2013;39:1161-2.
268. Paal P, Gordon L, Strapazzon G, et al. Accidental hypothermia — an up-date. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2016;24:111.
269. 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.
270. Joung PJ, Bellomo R. Fever in sepsis: is it to be hot. *Critical Care.* 2014;18:109.
271. 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.
272. 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.
273. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg* 2009;36:583–96.
274. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg* 2008;248:387–401.
275. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care* 2007;11:R90.
276. Rizzo JA, Rowan MP, Driscoll IR, et al. Perioperative Temperature Management During Burn Care. *J Burn Care Res.* 2017;38:e277-83.
277. Chen ZH, Jin CD, Chen S, et al. The application of early goal directed therapy in patients during burn shock stage. *Int J Burns Trauma.* 2017;7:27-33.
278. Ozaki M, Kurz A, Sessler DI, et al. Thermoregulatory thresholds during epidural and spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:282–8.
279. Roizen MF, Sohn YJ, L’Hommedieu CS, et al. Operating room temperature prior to surgical draping: effect on patient temperature in recovery room. *Anesth Analg* 1980;59:852–5.

280. Herndon DN, Hawkins HK, Nguyen TT, et al. Characterization of growth hormone enhanced donor site healing in patients with large cutaneous burns. *Ann Surg* 1995;221:649–56.
281. Jeschke MG, Finnerty CC, Suman OE, et al. The effect of oxandrolone on the endocrine, inflammatory, and hypermetabolic responses during the acute phase postburn. *Ann Surg* 2007;246:351–60.
282. Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995;222:283–94; 294–7.
283. Kelemen JJ III, Cioffi WG Jr, Mason AD Jr, et al. Effect of ambient temperature on metabolic rate after thermal injury. *Ann Surg* 1996;223:406–12.
284. Wang CS, Chen CL, Huang CJ, et al. Effects of different operating room temperatures on the body temperature undergoing live liver donor hepatectomy. *Transplant Proc* 2008;40:2463–5.
285. Inaba K, Berg R, Barmparas G, et al. Prospective evaluation of ambient operating room temperature on the core temperature of injured patients undergoing emergent surgery. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:1478–83.
286. Lidwell OM. Clean air at operation and subsequent sepsis in the joint. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;91:102.
287. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, et al. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285:10–4.
288. Mitchell NJ, Gamble DR. Clothing design for operating-room personnel. *Lancet* 1974;2:1133–6.
289. Sciple GW, Riemensnyder DK, Schleyer CA. Recovery of microorganisms shed by humans into a sterilized environment. *Appl Microbiol* 1967;15:1388–92.
290. Whyte W, Vesley D, Hodgson R. Bacterial dispersion in relation to operating room clothing. *J Hyg (Lond)* 1976;76:367–78.
291. Mills SJ, Holland DJ, Hardy AE. Operative field contamination by the sweating surgeon. *Aust N Z J Surg* 2000;70:837–9.
292. Osman MF, Askari R. Infection control in the intensive care unit. *Surg Clin North Am* 2014;94:1175–94.
293. Kjellman BM, Fredrikson M, Glad-Mattsson G, et al. Comparing ambient, air-convection, and fluid-convection heating techniques in treating hypothermic burn patients, a clinical RCT. *Ann Surg Innov Res* 2011;5:4.
294. Corallo JP, King B, Pizano LR, et al. Core warming of a burn patient during excision to prevent hypothermia. *Burns* 2008;34:418–20.
295. Prunet B, Asencio Y, Lacroix G, et al. Maintenance of normothermia during burn surgery with an intravascular temperature control system: a non-randomised controlled trial. *Injury* 2012;43:648–52.
296. Davis JS, Rodriguez LI, Quintana OD, et al. Use of a warming catheter to achieve normothermia in large burns. *J Burn Care Res* 2013;34:191–5.
297. Wright EH, Harris AL, Furniss D. Cooling of burns: Mechanisms and models. *Burns* 2015;41:882–9.
298. Rizzo JA, Burgess P, Cartie RJ, Prasad BM. Moderate systemic hypothermia decreases burn depth progression. *Burns* 2013;39:436–44.
299. Cuttle L, Kravchuk O, Wallis B, Kimble RM. An audit of first-aid treatment of pediatric burns patients and their clinical outcome. *J Burn Care Res* 2009;30:1028–34.

300. Honda M, Yokota K, Ichibayashi R, et al. The study of systemic general circulation disturbance during the initiation of therapeutic hypothermia: Pit fall of hypothermia. *Asian J Neurosurg.* 2012;7:61-5.
301. Hayashi N. Management of pitfalls for the successful clinical use of hypothermia treatment. *J Neurotrauma.* 2009;26:445-53.
302. Koehn J, Kollmar R, Cimpianu CL, et al. Head and neck cooling decreases tympanic and skin temperature, but significantly increases blood pressure. *Stroke.* 2012;43:2142-8.
303. 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;37:1101-20.
304. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995;7:139-47.
305. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C and impact on systemic vascular resistance and myocardial function after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of the Target Temperature Management Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:663-72.
306. Allen DE, Gellai M. Mechanisms for the diuresis of acute cold exposure: role for vasopressin? *Am J Physiol.* 1993;264:R524-32.
307. Raper JD, Wang HE. Urine Output Changes During Postcardiac Arrest Therapeutic Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2013 Dec 1;3:173-177.
308. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20:1402-5.
309. Polderman K. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37:186–202.
310. Williams ML, Nolan JP. Is enteral feeding tolerated during therapeutic hypothermia? *Resuscitation.* 2014;85:1469-72.
311. Choi JW, Kim DK, Kim JK, et al. A retrospective analysis on the relationship between intraoperative hypothermia and postoperative ileus after laparoscopic colorectal surgery. *PLoS One.* 2018;13:e0190711.
312. Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Кругляков Н.М. и др. Эндокринопатия критических состояний при геморрагическом инсульте, потребовавшем применения умеренной терапевтической гипотермии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2023;4:97-112.
313. Sessler DI. Defeating normal thermoregulatory defenses: induction of therapeutic hypothermia. *Stroke.* 2009;4011:e614-21.
314. Gong P, Zhao H, Hua R, et al. Mild hypothermia inhibits systemic and cerebral complement activation in a swine model of cardiac arrest. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:1289-95.
315. Sessler DI. Defeating normal thermoregulatory defenses: induction of therapeutic hypothermia. *Stroke.* 2009;40:e614-21.

Предметный указатель

А

- Анальгетики наркотические: 23,37
- Анестезиологическое пособие: 37,70
- Анестезиология-реаниматология: 15,23
- Анестезия регионарная: 15,37
- Анестетики
 - ингаляционные: 19,38
 - внутривенные: 38,39
- Аппараты для управления температурой тела: 19,24-28,59,69
- Аритмия: 88
- Асистолия: 53
- Ауторегуляция мозгового кровотока: 64

Б

- Барьер гемато-энцефалический: 18,54,58
- Брадикардия: 71,73

В

- Вазодилатация: 8,11,30
- Вазоконстрикция: 8,9
- Вазоспазм церебральный: 43,51
- Восстановление кровообращения: 35,37

Г

- Гемикраниэктомия декомпрессивная: 47,49
- Гетерогенность популяции: 39,41
- Гиперактивность пароксизмальная симпатическая: 55,56
- Гиперкалиемия: 72
- Гипертензия внутричерепная: 24,29,46-52
- Гипертермия: 13-16,20-22,56-62
 - злокачественная: 16,23,60
- Гипокалиемия: 72
- Гипоталамус: 7-14
- Гипотензия артериальная: 71
- Гипотермия: 10
 - индуцированная (терапевтическая): 13,18,24,72
 - индуцированная (терапевтическая) умеренная: 13,34-52,64,69-70,74
 - непреднамеренная (незапланированная): 13-19,30-33,45,66-68,74
 - периперационная: 19,30-33
 - спонтанная: 51,66,73
- Гомеостаз температурный: 6-8,33,54,67

Д

Дексмететомидин: 31,32
Деполяризация ишемическая кортикальная распространяющаяся: 50
Десмопрессин ацетат: 72
Дефибрилляция: 39
Диабет несахарный: 72
Диапазон колебаний температуры тела: 7
Дисавтономия: 54-56,62-63
Дистресс-синдром респираторный (РДС): 61-64
Дисфункция тиреоидная: 73
Диэнцефальный синдром: 55
Диурез холодовой: 72
Дрожь мышечная: 8-10,27-29,49,74

Ж

Железа
• потовые железы: 9
• щитовидная железа: 73
Жир бурый: 10

З

Зона нулевая: 11

И

Инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения): 14,48
• аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние: 50
• внутримозговое кровоизлияние: 52
• ишемический инсульт: 49
Интервал температурный межпороговый: 11,31-33
Искусственная вентиляция легких (ИВЛ): 64-65
Искусственное кровообращение (ИК): 13,24-26

К

Каналы ионные
• TRP: 7
• TRPA: 7
• TRPM: 7
• TRPV: 7
Катастрофа церебральная: 13,22,43,54
Коагулопатия: 72-73
Кома: 41
• Барбитуровая: 47
Контроль физиологический над температурой тела: 7
Криз тиреотоксический: 23

Л

Лихорадка: 9,15,20,24,36-38,46,50,55-55

- инфекционная: 13,22,41-42,44-45,57-58,61
- неинфекционная: 13,14,22,41-42,49,57-58,62
- нейрогенная: 43-45,58
- ребаунд-эффект лихорадки: 47,49
- quad-лихорадка: 14

М

Метаболизм: 10,38-39,43,50,64,74

Мепередин: 31

Метамизол натрия (анальгин): 21-22

Мозг:

- диэнцефальные структуры: 14-15,43

Мониторинг

- внутричерепного давления: 46-48
- мультимодальный нейромониторинг: 45
- температуры: 16-18,45

Н

Нейропротекция: 34-36

Нейрореаниматология: 34

Нейротрансмиттеры: 11,50,52

Нервная система

- вегетативная: 54
- парасимпатическая: 55,63
- симпатическая: 32, 55,63

Нефопам: 31-32

Нормотермия

- индуцированная (терапевтическая): 18,24,35-40,42,48,51,59-60,74
- спонтанная (нормальная температура тела): 13,15

О

Остановка сердца: 34-35,38

Ответ температурного контроля:

- максимальная интенсивность ответа: 11,12,31
- темп прироста ответа: 11,31
- эфферентный: 7-11,15
- эфферентный автономный: 8,11,31-33
- эфферентный поведенческий: 8,30

Отек мозга: 38-41,43

Охлаждение

- интраоперационное селективное интраартериальное

инфузионное охлаждение: 50

- локальное интракраниальное внутриполостное охлаждение: 53
- пациента: 20-28,39,57-61

П

Панкреонекроз: 14

Патология экстракраниальная: 13,23

Парадокс вегетативный: 63-64

Парацетамол (ацетаминовен): 15,20-21,59

Парез желудочно-кишечного тракта: 73

Пациент

- нейрореанимационный: 51
- общереанимационный: 57-62,66-68

Переохлаждение: 13,19,72

Повреждение мозга: 14

- гипоксическо-ишемическое: 14,34,37-38,49
- реперфузионное: 37-38

Порог температурный: 11,31

Потоотделение: 8-11,30-31

Препараты нестероидные противовоспалительные: 15,20-21,58-59

Простагландин: 11,13-15,20,43

Р

Регуляция температуры тела центральная: 7

Релаксанты мышечные: 16,30

Рецепторы

- альфа-1-адренэргических: 9
- альфа-2-адренэргических: 10
- термочувствительные глубокие: 7-8
- термочувствительные периферические: 7

С

Сепсис: 55,57,66

Сердечно-легочная реанимация: 35,38

- экстракорпоральная: 27

Синдром

- нейролептический: 23,61
- серотониновый: 23
- гиперметаболизма-гиперкатаболизма: 67,70

Согревание инфузионно-трансфузионных сред: 19,30,68

Согревание пациента: 19,28-29,32,47-48,66,69,72

Соппротивление общее периферическое сосудистое: 72

Состояние критическое: 55,57

Судороги: 38,50

Т

Температура:

- воздуха операционной/отделения реанимации: 30,68
- градиент температуры тела: 17
- тела периферическая: 7,17-18
- ядра тела: 7,17-18

Термогенез несократительный: 10

Точка теплового баланса: 7,9,13,15

Травма

- Ожоговая: 67-70
- черепно-мозговая: 14,45-47
- тяжелая: 14
- шейного отдела спинного мозга: 14

Тромбофлебит: 14

Тромбоэмболия легочной артерии: 26

У

Удар тепловой: 23

Уровень температуры целевой : 28,36,45-46,71

Управление температурой тела: 16,22,36-37,41,45-47,52,60-62

Ф

Фагоцитоз (фагоцитарная активность лейкоцитов): 73

Фибрилляция желудочков: 39,71

Фибрилляция предсердий: 71

Ц

Центр терморегуляции: 7

Ш

Шунт артериовенозный: 8-10

Э

Эндокринопатия критического состояния: 73

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО): 24,26-27,62,64-66

Формат 60х90/16, Объем: 2.5 п.л.,
Бумага 80 г/м² офсетная, Гарнитура Times New Roman,
Тираж 1000 экз., Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
тел.: 8 (499) 190-94-09, 190-93-90
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru