

ГИПЕРТЕРМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

HYPERTHERMIA IN PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE

Токмаков К.А. Tokmakov K.A.
Горбачева С.М. Gorbacheva S.M.
Унжаков В.В. Unzhakov V.V.
Горбачев В.И. Gorbachev V.I.

Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»,
г. Иркутск, Россия,

Краевое государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2»
Министерства здравоохранения Хабаровского края,

г. Хабаровск, Россия

Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education, the branch of Russian
Medical Academy of Continuous Professional Education,

Irkutsk, Russia,

Regional Clinical Hospital No.2,

Khabarovsk, Russia

Цель — на основании обзора современных литературных источников охарактеризовать эпидемиологию, этиологию, способы дифференциальной диагностики, методы терапии гипертермических состояний у пациентов с повреждением центральной нервной системы.

Материалы и методы. Обзор важнейших современных публикаций в отечественной и зарубежной литературе по проблеме гипертермических состояний у пациентов нейрохирургического профиля, в том числе по базам данных eLibrary, PubMed, The Cochrane Library, по ключевым словам, «гипертермия», «центрогенная гипертермическая реакция», «лихорадка», «нейрогенная лихорадка», «головной мозг», «черепно-мозговая травма», «субарахноидальное кровоизлияние» и их комбинациям.

Результаты. Повышенная температура тела у пациентов нейрохирургического профиля — весьма распространенное состояние, она может быть как инфекционного, так и неинфекционного генеза. В свою очередь, центрогенная гипертермия — достаточно распространенная причина высокой температуры тела неинфекционного генеза. До сих пор нет однозначного ответа о механизмах развития, нет четких диагностических критериев, не разработано единой эффективной и безопасной методики купирования этого состояния. Традиционная антипиретическая фармакотерапия малоэффективна при центрогенной гипертермии, а результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности различных методик физического охлаждения, которые в этом случае выходят на первый план, до настоящего времени достаточно противоречивы.

Выводы. Ранняя дифференциальная диагностика гипертермических состояний у пациентов с повреждением центральной нервной системы позволяет выбрать правильную тактику лечения и повысить качество результатов лечения.

Ключевые слова: гипертермия; центрогенная гипертермическая реакция; лихорадка; нейрогенная лихорадка; головной мозг; черепно-мозговая травма; субарахноидальное кровоизлияние.

Objective — on the basis of the review of the modern literature to describe epidemiology, etiology, the differential diagnostic methods and the techniques for therapy of hyperthermic states in patients with central nervous system damage.

Materials and methods. The review of the major publications in the domestic and foreign literature about the problem of hyperthermic states in neurosurgical patients including databases eLibrary, PubMed, The Cochrane Library, with the key words «hyperthermia», «centrogenous hyperthermic response», «fever», «neurogenic fever», «brain», «traumatic brain injury», «subarachnoidal hemorrhage» and their combinations.

Results. Increased body temperature in neurosurgical patients is a quite common state that can be both infectious and non-infectious origin. Centrogenous hyperthermia is a fairly common cause of high body temperature of non-infectious origin. There is still no clear answer about the mechanisms of its development; there are no clear diagnostic criteria and no safe and effective methods for relief of this condition. Traditional antipyretic drug therapy is ineffective for centrogenous hyperthermia, and the results of the clinical studies evaluating the efficacy and safety of different physical methods of cooling, which move to the forefront in this case, are enough contradictory.

Conclusion. Early differential diagnosis of hyperthermic states in patients with central nervous system damage allows choosing the correct treatment and improving the treatment results.

Key words: hyperthermia; centrogenous hyperthermic response; fever; neurogenic fever; brain; traumatic brain injury; subarachnoidal hemorrhage.

Повышенная температура тела — весьма распространенный симптом у пациентов, находящихся в критическом состоянии. По данным литературы, у 26–70 % взрос-

лых пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, отмечается повышенная температура тела [7, 11, 18, 36, 47, 55]. А среди пациентов нейрореанимационного

профиля частота еще выше [3, 56]. Так, температура тела > 38,3 °C отмечается у 72 % пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы

сосуда головного мозга (ГМ) [33, 69], температура тела $> 37,5^{\circ}\text{C}$ — у 60 % пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [57]. Причины повышенной температуры могут быть разными. У пациентов с первичным повреждением ГМ так называемая центрогенная гипертермическая реакция (или нейрогенная лихорадка) может быть одной из них (в 4–37 % случаев черепно-мозговой травмы (ЧМТ)) [67].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Повышение температуры тела выше нормы — кардинальный признак гипертермических состояний. С позиций курса патофизиологии гипертермия — типовая форма расстройства теплового обмена, возникающая в результате действия высокой температуры окружающей среды и/или нарушения процессов теплоотдачи организма; характеризуется срывом механизмов терморегуляции, проявляется повышением температуры тела выше нормы [38]. Нет общепринятой классификации гипертермий. В отечественной литературе к гипертермическим состояниям относят: 1) перегревание организма (собственно гипертермия), 2) тепловой удар, 3) солнечный удар, 4) лихорадку, 5) различные гипертермические реакции [38]. В англоязычной литературе гипертермические состояния классифицируют на гипертермии и лихорадки (пирексии). К гипертермиям относят тепловой удар, лекарственно-индуцированные гипертермии (злокачественная гипертермия [16], злокачественный нейролептический синдром [40], серотониновый синдром [9]), эндокринные гипертермии (тиреотоксикоз, феохромоцитома, симпатоадреналовый криз) [66]. В этих случаях температура тела поднимается до 41°C и выше, а традиционная антипиретическая фармакотерапия, как правило, неэффективна. Лихорадки же классифицируют по двум принципам: инфекционная и неинфекционная; внегоспитальная и внутригоспитальная (через 48 часов и позже после поступления в стационар) [23].

Для таких пациентов характерны менее значительные подъемы температуры тела, и традиционная фармакотерапия весьма эффективна в данном случае. Таким образом, при раздражении нейронов центра терморегуляции, а также ассоциированных с ним зон коры и ствола ГМ, возникающем при повреждении соответствующих участков мозга, согласно русскоязычной литературе, развивается центрогенная гипертермическая реакция (одна из форм гипертермических реакций) [38], с позиций иностранной литературы — нейрогенная лихорадка, *neurogenic fever* (неинфекционная лихорадка) [46].

ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА НА НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Доказано, что гипертермические состояния встречаются чаще у реанимационных больных с острым повреждением головного мозга, в сравнении с пациентами отделений интенсивной терапии общего профиля [3, 56]. Также было высказано предположение, что лихорадка у пациентов отделений реанимации общего профиля может быть полезным ответом организма на инфекцию [8, 43], и агрессивное снижение температуры в этом случае может быть не только не показано, но и может сопровождаться увеличением риска развития летального исхода [59]. Одно из таких исследований продемонстрировало, что применение жаропонижающих лекарственных средств повышало летальность у пациентов с сепсисом, но не у неинфекционных больных [37]. В контролируемом рандомизированном исследовании 82 пациента с различными травмами (за исключением ЧМТ) и температурой тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ были разбиты на две группы: одним проводилась «агрессивная» антипиретическая терапия (по 650 мг ацетаминифена (парацетамола) каждые 6 часов при температуре тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ и физическое охлаждение при температуре тела $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$), другим — «разрешающая» (терапия началась лишь при температуре тела $\geq 40^{\circ}\text{C}$, вводился ацетаминифен, и проводилось физическое охла-

ждение до достижения температуры ниже 40°C). Исследование было остановлено, когда летальность в группе «агрессивной» терапии составила 7 случаев к одному в группе «разрешающей» терапии [62].

Однако существуют убедительные доказательства того, что у пациентов с повреждением головного мозга гипертермическая реакция повышает вероятность летального исхода [17, 20, 25, 43, 54, 60]. Было показано, что смертность повышается у пациентов с ЧМТ, инсультом, если у них отмечается повышенная температура тела в первые 24 часа от момента поступления в отделение критических состояний; но у пациентов с инфекцией центральной нервной системы (ЦНС) такой закономерности не было обнаружено [60]. В другой работе исследовались 390 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, анализировалась зависимость между высокой температурой тела и летальностью, степенью неврологического дефицита у выживших и размерами очага повреждения в ГМ. Оказалось, что на каждый 1°C повышения температуры тела увеличивается относительный риск неблагоприятного исхода (в том числе летального) в 2,2 раза, также гипертермическое состояние ассоциируется с большими размерами очага повреждения ГМ [54]. Из 580 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) 54 % имели повышенную температуру тела и показали худшие результаты исхода заболевания [70]. Мета-анализ данных 14 431 историй болезни пациентов с острым повреждением ГМ (в первую очередь, с инсультом) связал повышенную температуру тела с худшим исходом по каждому оцениваемому показателю [25]. Наконец, анализ 7 145 историй болезней пациентов с ЧМТ (из них 1 626 — с тяжелой ЧМТ) показал, что вероятность неблагоприятного исхода (в том числе летального) по шкале исходов Глазго выше у пациентов, у которых отмечалась повышенная температура тела в первые три дня нахождения в отделении интенсивной терапии, более того — длительность лихорадки и ее степень напрямую влияет на исход [30].

Существует несколько возможных объяснений того, почему гипертермические состояния повышают летальность именно у пациентов с повреждением ГМ. Известно, что температура ГМ не только несколько выше внутренней температуры тела, но и разница между ними возрастает по мере увеличения последней [57]. Гипертермия повышает метаболические потребности (повышение температуры на 1 °C приводит к увеличению скорости обмена веществ на 13 %), что губительно для ишемизированных нейронов [28]. Повышение температуры ГМ сопровождается повышением внутричерепного давления [57]. Гипертермия усиливает отек, воспаление в поврежденной ткани ГМ [4]. Другие возможные механизмы повреждения ГМ: нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, нарушение стабильности белковых структур и их функциональной активности [25]. Оценивая метаболизм у 18 пациентов с САК при гипертермии и индуцированной нормотермии, обнаружили снижение отношения лактат/пируват и меньшее число случаев, когда лактат/пируват > 40 («метаболический кризис») у пациентов с нормальной температурой тела [49].

Учитывая влияние повышенной температуры на поврежденный ГМ, очень важно быстро и точно определить этиологию гипертермического состояния и начать правильное лечение. Разумеется, при наличии показаний соответствующие антибактериальные препараты — жизненно важные средства. Однако ранняя и точная диагностика центрального гипертермического состояния может отстранить пациентов от назначения необязательных антибиотиков и связанных с их приемом осложнений.

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

По данным Badjatia N. (2009), 70 % пациентов с повреждением ГМ имеют повышенную температуру тела в течение срока их пребывания в реанимации, а, например,

среди пациентов реанимаций общего профиля — только 30–45 %. Более того, только в половине случаев отмечалась лихорадка (инфекционная причина) [3]. Среди пациентов нейрохирургических отделений интенсивной терапии (ОИТ) больные с САК имели наибольший риск развития гипертермического состояния, причем как лихорадки (инфекционный генез), так и центрального гипертермического реакции (неинфекционный генез) [12].

Другие факторы риска для центрального гипертермического состояния — это катетеризация желудочков ГМ и длительность пребывания в ОИТ [13]. Из 428 пациентов нейрохирургического ОИТ 93 % с длительностью пребывания в стационаре > 14 суток имели повышенную температуру, 59 % пациентов с САК также испытывали подъемы температуры тела выше фебрильных цифр [33]. В свою очередь, среди пациентов с САК наибольший риск развития гипертермического состояния имели больные с высокой степенью по шкале Hunt&Hess, с внутрижелудочковым кровоизлиянием и большим размером аневризмы [20].

ЛИХОРАДКА НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Далеко не у всех пациентов с высокой температурой тела выявляется инфекционная этиология как причина лихорадки. Среди пациентов ОИТ нейрохирургического профиля только в 50 % случаев лихорадки выявляется инфекционная причина [3]. В отделениях реанимации общего профиля наиболее частая причина неинфекционной лихорадки — так называемая послеоперационная лихорадка [7]. Другие возможные неинфекционные причины лихорадки: лекарственные препараты, венозные тромбоэмболии, некалькулезный холецистит. Практически любой лекарственный препарат может вызывать лихорадку, но среди наиболее часто применяемых в условиях ОИТ: антибиотики (особенно β-лактамы), антиконвульсанты (фенитоин), барбитураты [31].

Лекарственная лихорадка остается диагнозом исключения. Нет характерных признаков. В ряде

случаев эта лихорадка сопровождается относительной брадикардией, сыпью, эозинофилией [39]. Существует временная связь между назначением препарата и появлением лихорадки или отменой препарата и исчезновением повышенной температуры. Возможные механизмы развития: реакции гиперчувствительности, идиосинкразические реакции [31]. У 14 % пациентов с диагнозом тромбоэмболия легочной артерии отмечалась температура тела ≥ 37,8 °C без связи с какой-либо другой альтернативной причиной, по данным исследования PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) [64]. Лихорадка, связанная с венозным тромбоэмболизмом, обычно кратковременная, с невысокими подъемами температуры, прекращается после начала антикоагулянтной терапии [48]. Гипертермия, связанная с венозным тромбоэмболизмом, сопровождается увеличением риска 30-дневной летальности [6]. Спонтанное ишемическое или воспалительное повреждение желчного пузыря также может произойти у пациента, находящегося в критическом состоянии. Оклюзия пузырного протока, застой желчи, вторичное инфицирование могут привести к гангрене и перфорации желчного пузыря [29]. Диагноз должен быть заподозрен у пациентов с лихорадкой, лейкоцитозом, болью в области правого подреберья. Ультразвуковое исследование (УЗИ) желчного пузыря имеет чувствительность и специфичность > 80 %, при этом диагностическая ценность спиральной компьютерной томографии (СКТ) области желчного пузыря является более высокой [32].

ЦЕНТРОГЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ

Даже после тщательного обследования у части пациентов так и не будет установлена этиология лихорадки. Генез повышенной температуры у 29 % больных ОИТ неврологического профиля так и остается загадкой [50, 53]. Так, по данным Oliveira-Filho J., Ezzeddine M.A. et al. (2001), среди 92 обследованных пациентов с САК 38 име-

ли фебрильную температуру, а у 10 (26 %) из них инфекционный источник лихорадки не был обнаружен [50]. Среди пациентов с ЧМТ у 4–37 % наблюдается центрогенная гипертермия (после исключения других причин) [67]. Патогенез центрогенной гипертермии до конца не изучен [34]. Повреждение гипоталамуса с соответствующими подъемами уровня PgE лежит в основе происхождения центрогенной гипертермии [58]. Исследование на кроликах выявило гипертермию и повышенный уровень PgE в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) после введения гемоглобина в желудочки ГМ [22]. Это коррелирует со многими клиническими наблюдениями, при которых внутрижелудочковая кровь — фактор риска для развития неинфекционной лихорадки [20, 12].

Центрогенные гипертермические реакции также имеют тенденцию возникать в начале курса лечения, подтверждая тем самым факт, что первоначальное повреждение — центрогенное [53]. Среди пациентов с ЧМТ больные с диффузным аксональным повреждением (ДАП) и повреждением лобных долей находятся в группе риска по развитию центрогенной гипертермии [67]. Вероятно, этим видам ЧМТ сопутствует повреждение гипоталамуса. Исследование на трупах показало, что повреждения гипоталамуса встречаются в 42,5 % случаев ЧМТ, сочетающейся с гипертермией [68]. Также считается, что одной из причин центрогенной гипертермии может быть так называемый дисбаланс нейромедиаторов и нейrogормонов, участвующих в процессах терморегуляции (норадреналина, серотонина, дофамина) [34]. При дефиците дофамина развивается стойкая центрогенная гипертермия [34]. Ряд проведенных исследований был направлен на выявление специфичных для пациентов нейрохирургических ОИТ предикторов центрогенной гипертермии. Один из таких предикторов — время возникновения лихорадки. Для неинфекционных лихорадок типично появление на ранних сроках госпитализации пациента в ОИТ. Так, одно исследование показало, что возник-

новение гипертермии в первые 72 часа госпитализации наряду с САК — главные предикторы неинфекционной этиологии лихорадки [53]. Исследование 526 пациентов обнаружило, что САК, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) вызывают гипертермию в первые 72 часа от момента поступления в реанимацию, длительный период лихорадки — предикторы центрогенной гипертермии [27]. Другое исследование связало длительное нахождение в ОИТ, катетеризацию желудочков ГМ и САК с неинфекционной этиологией лихорадки [12]. Авторы исследования пришли к выводу, что все-таки кровь в желудочках является фактором риска, так как катетеризация желудочков ГМ происходит зачастую при внутрижелудочковом кровоизлиянии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Умение дифференцировать инфекционную и неинфекционную причины лихорадки имеет решающее значение в лечении пациентов неврологических ОИТ. Должно быть проведено тщательное обследование, направленное на выявление инфекционного источника. Если риск инфицирования высок или пациент нестабилен, антибиотикотерапия должна быть начата незамедлительно [41]. Один из возможных инструментов выявления инфекционной природы лихорадки — сывороточные биомаркеры инфекции. Прокальцитонин — один из таких маркеров — был широко изучен в качестве индикатора сепсиса. Мета-анализ 2007 года (на основе 18 исследований) показал чувствительность и специфичность прокальцитонинового теста > 71 % [65].

Длительность антибиотикотерапии, начатой после положительного результата прокальцитонинового теста, должна теоретически уменьшаться. Так, недавний мета-анализ 1 075 историй болезни (7 исследований) показал, что антибиотикотерапия, начатая после положительного результата прокальцитонинового теста, не влияет на летальность, но существенно сокращается длительность антибиотикотерапии

[52]. Также для дифференциального отличия центрогенной гипертермии от инфекционно-воспалительной лихорадки предлагается такой признак, как незначительная (< 0,5 °C) разница между базальной и периферической температурами — изотермия [34]. Для ее выявления производится термометрия в трех разных точках (аксиллярно и ректально).

Интересно клиническое наблюдение, заключающееся в том, что экстремально высокая температура тела (> 41,1 °C), возникающая у пациентов отделений интенсивной терапии нейрохирургического профиля, как правило, имеет неинфекционную этиологию и может быть проявлением центрогенной гипертермической реакции, злокачественной гипертермии, злокачественного нейролептического синдрома, лекарственной лихорадки [14]. В дополнение к обследованию на выявление инфекционного генеза лихорадки следует также исключить лекарственный генез гипертермии [31]. Отношение температуры к частоте сердечных сокращений может быть важным критерием дифференциальной диагностики гипертермических состояний. Как правило, частота сердечных сокращений увеличивается вместе с увеличением температуры тела (при повышении температуры тела на 1 °C частота сердечных сокращений возрастает примерно на 10 сокращений/мин). Если частота пульса ниже, чем прогнозировалась при данной температуре (> 38,9 °C), то имеет место относительная брадикардия, исключая случаи, если пациент получает β-блокаторы, верапамил, дилтиазем или у него установлен кардиостимулятор.

Учитывая данные критерии исключения, относительная брадикардия у пациентов отделений интенсивной терапии нейрохирургического профиля с гипертермией (с высокой долей вероятности) указывает на ее неинфекционный генез, в частности, на центрогенную гипертермическую реакцию или лекарственную лихорадку. Кроме того, только в редких случаях относительная брадикардия отмечается у «температурирующих» пациентов отделений реанимации общего

профиля на фоне развившейся зоокомиальной пневмонии, вентилятор-ассоциированной пневмонии в результате вспышки внутрибольничного легионеллеза [15].

Лекарственная лихорадка встречается примерно у 10 % пациентов отделений реанимации. Причем ее возникновение не исключает возможности развития инфекционного заболевания или другого состояния, сопровождающегося гипертермией. Классически такие пациенты выглядят «относительно хорошо» для своих цифр температуры. Пациенты с лекарственной лихорадкой неизменно обнаруживают относительную брадикардию, но если температура тела будет $< 38,9^{\circ}\text{C}$, то дефицит пульса может быть не так очевиден. Лабораторно у таких пациентов будет отмечаться необъяснимый лейкоцитоз со сдвигом влево (имитация инфекционного процесса), эозинофилия, увеличенная СОЭ, однако посев крови на стерильность не обнаружит признаков инфекционного генеза гипертермии; также могут несколько повышаться уровни аминотрансфераз, иммуноглобулина Е. Как правило, у таких пациентов оказывается отягощенный аллергологический анамнез, в частности, лекарственный. Весьма распространенным заблуждением является то, что у пациента не может развиваться лекарственная лихорадка на препарат, который он принимает в течение длительного срока, и если ранее подобных реакций на него не возникало. В большинстве случаев оказывается, что причиной такой лихорадки как раз и является препарат, который пациент принимал в течение длительного времени [14].

В случае, если пациент продолжает «температурить», несмотря на прием антибиотиков, или микробный источник не найден, следует провести скрининг на венозный тромбоз — как клинический, так и инструментальный (УЗИ вен верхних и нижних конечностей) [71]. Ателектазы часто упоминались как причина неинфекционных лихорадок, но несколько проведенных исследований не нашли какой-либо закономерности [19]. Некалькулезный холецистит может быть

жизнеугрожающим состоянием, учитывая весьма размытую симптоматику у больных в коме [51]. УЗИ брюшной полости должно помочь в диагностике. Только после тщательного исключения инфекции и вышеупомянутых неинфекционных причин лихорадки в отделениях ОРИТ неврологического профиля может быть установлен диагноз центрoгенной гипертермии. Как уже упоминалось, некоторые нозологии более предрасполагают к развитию центрoгенной гипертермии [12, 27, 67]. Аневризматическое САК — наиболее значимый фактор риска, затем следует ВЖК [28]. Среди пациентов с ЧМТ больные с ДАП и повреждением лобных долей — в группе риска по развитию гипертермии [67]. Продолжающаяся лихорадка, несмотря на лечение [27], и ее появление в первые 72 часа от момента поступления в ОРИТ [27, 53] также указывает на центрoгенную гипертермию. Центрoгенная гипертермия может не сопровождаться тахикардией и потоотделением, как обычно при инфекционной лихорадке, и может быть устойчива к действию антипиретиков [68]. Таким образом, диагноз «центрoгенная гипертермическая реакция» — диагноз исключения [41]. Хотя и желательно избежать назначения антибиотиков без показаний ввиду развития нежелательных побочных эффектов, отказ от антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом может оказаться фатальным.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Так как лихорадка вызвана простагландин-индуцированным смещением «установочной температуры» гипоталамуса, соответствующая терапия должна блокировать этот процесс. Обычные жаропонижающие препараты, включая парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), препятствуют синтезу простагландинов [4]. Ряд исследований показал их эффективность в купировании лихорадки [44, 26], но при этом на уровень смертности они не влияют. Также исследования показали, что центрoгенные гипертер-

мические реакции в той или иной степени устойчивы к традиционной фармакологической терапии [68, 61]. Только у 7 % пациентов с ЧМТ и 11 % пациентов с САК отмечалось снижение температуры тела на фоне приема антипиретиков [2]. Общепринятой методики купирования центрoгенных гипертермических реакций нет. Были предложены некоторые лекарственные препараты: непрерывная внутривенная инфузия клонидина в рамках так называемой нейровегетативной стабилизации [35], использование агонистов дофаминовых рецепторов — бромокriptина в сочетании с амантадином [34], пропранолол [42], непрерывная инфузия низких доз диклофенака [13]. Были предложены физиотерапевтические методы терапии, в частности, воздействие электромагнитным излучением контактно на зону, расположенную между остистыми отростками C7–Th1 позвонков. В одном из исследований даже было показано, что декомпрессионная гемикраниэктомия при тяжелой ЧМТ способствует снижению температуры головного мозга, вероятно, за счет увеличения кондуктивного теплообмена [45]. В клиническом исследовании с участием 18 детей в возрасте от 1 недели до 17 лет, среди которых большая часть имела тяжелую ЧМТ, для быстрого купирования гипертермии использовалась 10–15-минутная внутривенная инфузия холодного физиологического раствора (4°C) в объеме в среднем 18 мл/кг. Авторы пришли к выводу, что данная методика безопасна и эффективна [21]. Подобные исследования проводились и у взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ и также показали свою эффективность [5]. Физическое охлаждение используется, когда медикаментозная терапия недостаточна. Принципиально все медицинские методы гипотермии можно разделить на две категории: инвазивные и неинвазивные. Общее наружное охлаждение может вызвать мышечную дрожь, что, в свою очередь, снизит эффективность методики и увеличит метаболические потребности организма [4]. Чтобы избежать этого, может потребоваться глубокая седация

пациента с использованием в том числе миорелаксантов. В качестве альтернативы в ряде исследований предлагается использовать селективную краниocereбральную гипотермию [10], а также неинвазивную интраназальную гипотермию [1, 63], хотя данные клинических исследований, проведенных у пациентов с тяжелой ЧМТ, весьма противоречивы в первую очередь касательно эффективности этого метода.

Для быстрой индукции гипотермии были разработаны эндоваскулярные (инвазивные) охлаждающие устройства. Сравнивая эффективность и безопасность эндоваскулярных охлаждающих средств и устройств для наружной гипотермии можно отметить, что на сегодняшний день обе методики одинаково эффективны для индукции гипотермии, нет достоверной разницы в частоте развития побочных эффектов, летальности, неблагоприятного исхода у пациентов. Однако наружное охлаждение дает меньшую точность в фазе поддержания гипотермии [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенная температура тела среди пациентов отделений критических состояний — распространенный симптом. Поврежденный ГМ особенно чувствителен к гипертермии, многочисленные экспериментальные и клинические исследования показывают неблагоприятный исход у пациентов с ЧМТ, имеющих повышенную температуру тела, вне зависимости от ее генеза. Помимо лихорадки, причиной подъема температуры тела у пациентов с острым повреждением ГМ может быть так называемая центрогенная гипертермия, иными словами, само неврологическое заболевание.

Субарахноидальное кровоизлияние, внутрижелудочковое кровоизлияние, определенные типы ЧМТ — факторы риска для развития последней. Центрогенная гипертермия — диагноз исключения, который должен устанавливаться только после тщательного обследования пациента на выявление инфекционной или неинфекционной причины лихорадки. И лихо-

радка, и центрогенная гипертермия должны быть купированы у больных с острым повреждением ГМ. Для этого можно использовать фармакологические антипиретики (эффективны при лихорадке, в меньшей степени при центрогенной гипертермии) и физические методы охлаждения (эффективны как при лихорадке, так и при центрогенной гипертермии).

Учитывая, что на сегодняшний день общепринятой методики купирования центрогенной гипертермии нет, в будущем необходимо проведение большего числа и лучшего качества клинических исследований, направленных на определение эффективного и безопасного метода купирования центрогенной гипертермии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Abou-Chebl A, Sung G, Barbut D, Torbey M. Local brain temperature reduction through intranasal cooling with the RhinoChill device: preliminary safety data in brain-injured patients. *Stroke*. 2011; 42(8): 2164-2169.
2. Albrecht RF, Wass CT, Lanier WL. Occurrence of potentially detrimental temperature alterations in hospitalized patients at risk for brain injury. *Mayo Clinic Proceedings*. 1998; 73(7): 629-635.
3. Badjatia N. Fever control in the neuro-ICU: why, who and when? *Current Opinion in Critical Care*. 2009; 15(2): 79-82.
4. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Critical Care Medicine*. 2009; 37(7): 250-257.
5. Badjatia N, Bodock M, Guanci M, Rordorf GA. Rapid infusion of cold saline (4 degrees C) as adjunctive treatment of fever in patients with brain injury. *Neurology*. 2006; 66 (11): 1739-1741.
6. Barba R, Micco PD, Blanco-Molina A, Delgado C, Cisneros E, Villalta J, et al. Fever and deep venous thrombosis. Findings from the RIETE registry. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011; 32(3): 288-292.
7. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Causes and consequences of fever complicating critical surgical illness. *Surgical Infections*. 2004; 5(2): 145-159.
8. Bernheim HA, Block LH, Atkins E. Fever: pathogenesis, pathophysiology, and purpose. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 91(2): 261-270.
9. Boyer EW. The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 1112-1120.
10. Chebokarov DV. Microwave radiothermometry of brain during craniocerebral hypothermia in the acute phase of stroke. Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2015. 27 p. Russian (Чебокаров Д.В. Радиотермометрия головного мозга при краниocereбральной гипотермии в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 27 с.)
11. Circumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 1999; 25(7): 668-673.
12. Commichau C, Scarneas N, Mayer S. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology*. 2003; 60(5): 837-841.
13. Cormio M, Citerio G. Continuous low dose diclofenac sodium infusion to control fever in neurosurgical critical care. *Neurocritical Care*. 2007; 6(2): 82-89.
14. Cunha BA. Clinical approach to fever in the neurosurgical intensive care unit: Focus on drug fever. *Surgical Neurology International*. 2013; 4(5): 318-322.
15. Cunha BA. The diagnostic significance of relative bradycardia in infectious disease. *Clinical Microbiology and Infection*. 2000; 6(12): 633-634.
16. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet*. 1998; 352(9134): 1131-1136.
17. Diring MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*. 2004; 32(7): 1489-1495.
18. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. *Journal Critical Care*. 2012; 27(5): 428-433.
19. Engoren M. Lack of association between atelectasis and fever. *Chest*. 1995; 107(1): 81-84.
20. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2007; 68(13): 1013-1019.

21. Fink EL, Kochanek PM, Clark RSB, Bell MJ. Fever control and application of hypothermia using intravenous cold saline. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012; 13(1): 80-84.
22. Frosini M, Sesti C, Valoti M, Palmi M, Fusi F, Parente L. Rectal temperature and prostaglandin E2 increase in cerebrospinal fluid of conscious rabbits after intracerebroventricular injection of hemoglobin. *Experimental Brain Research*. 1999; 126(2): 252-258.
23. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, editor. APIC infection control and applied epidemiology: principles and practice. St Louis: Mosby, 1996. p. A-1 – A-20.
24. Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G, Al-Subaie N, Cranshaw J, Walden A, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - an analysis of the TTM trial data. *Critical Care*. 2016; 20(1): 381.
25. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2008; 39(11): 3029-3035.
26. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Critical Care Medicine*. 1991; 19(11): 1339-1347.
27. Hocker SE, Tian L, Li G, Steckelberg GM, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurology*. 2013; 70(12): 1499-1504.
28. Holtzclaw B. The febrile response in critical care: state of the science. *Heart&Lung*. 1992; 21(5): 482-501.
29. Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis: a review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 8(1): 15-22.
30. Jin L, Ji-yao J. Chinese head trauma data bank: effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients review. *J. Neurotrauma*. 2012; 29(1): 96-100.
31. Johnson DH, Cunha BA. Drug fever. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1996; 10(1): 85-91.
32. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology*. 2012; 264(3): 708-720.
33. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 2000; 47(4): 850-856.
34. Kondratyev AN, Tsentsiper LM, Kondratyeva EA, Nazarov RV, Kondratyev SA, Tokarenko AV et al. Treatment of central hyperthermia in neurosurgical patients. Efferent therapy. 2011; 17(3): 58-59. Russian (Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А., Назаров Р.В., Кондратьев С.А., Токаренко А.В. и др. Лечение центральной гипертермии у нейрореанимационных больных // Эфферентная терапия. 2011. Т. 17, № 3. С. 58-59.)
35. Kondratyev AN, Tsentsiper LM, Kondratyeva EA, Nazarov RV. Neurovegetative stabilization as a pathogenetic therapy for brain damage. *Anesthesiology and Critical Care Medicine*. 2014; 1: 82-84. Russian (Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А., Назаров Р.В. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга //Анестезиология и реаниматология. 2014. № 1. С. 82-84.)
36. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Critical Care Medical*. 2008; 36(5): 1531-1535.
37. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Par J 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. *Critical Care*. 2012; 16(1): 33.
38. Litvitskiy PF. Pathophysiology: two volumes. Vol.1. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2002. 750 p. Russian (Литвицкий П.Ф. Патфизиология: в 2-х томах. Т. 1. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 750 с.)
39. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 106(5): 728-733.
40. B, Aukst-Margetic B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2010; 19 (5): 429-435.
41. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever: Review of Pathophysiology, Evaluation, and Management. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2016; 32(2): 124-129.
42. Meythaler JM, Stinson AM. Fever of central origin in traumatic brain injury controlled with propranolol. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1994; 75(7): 816-818.
43. Moltz H. Fever: causes and consequences. *Neuroscience & Biobehavioral reviews*. 1993; 17(3): 237-269.
44. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. 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. *Critical Care*. 2010; 14(3): 125.
45. Nakagawa K, Hills NK, Kamel H, Morabito D, Patel PV, Manley GT, et al. The effect of decompressive hemicraniectomy on brain temperature after severe brain injury. *Neurocritical care*. 2011; 15: 101-106.
46. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Critical Care*. 2016; 20(1): 247.
47. Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, Laupland KB. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis. *Critical Care Medicine*. 2013; 41(8): 1863-1869.
48. Nucifora G, Badano L, Hysko F, Allocca G, Gianfagna P, Fioretti P. Pulmonary embolism and fever: when should right-sided infective endocarditis be considered? *Circulation*. 2007; 115(6): 173-176.
49. Oddo M, Frangos S, Milby A, Chen I, Maloney-Wilensky E, Murtirie EM, et al. Induced normothermia attenuates cerebral metabolic distress in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and refractory fever. *Stroke*. 2009; 40(5): 1913-1916.
50. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology*. 2001; 56(10): 1299-1304.
51. Orlando R, Gleason E, Drezner AD. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill patient. *The American Journal of Surgery*. 1983; 145(4): 472-476.
52. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2013; 17(6): 291.
53. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007; 78(11): 1278-1280.
54. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet*. 1996; 347(8999): 422-425.
55. Rincon F, Hunter K, Schorr C, Dellinger RF, Zanotti-Cavazzoni S. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission

- of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *Journal of Neurosurgery*. 2014; 121: 950-960.
56. Rincon F, Patel U, Schorr C, Lee E, Ross S, Dellinger RF, 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. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2015; 30(2): 107-114.
 57. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001; 71(4): 448-454.
 58. Rudy TA, Williams JW, Yaksh TL. Antagonism by indomethacin of neurogenic hyperthermia produced by unilateral puncture of the anterior hypothalamic/preoptic region. *The Journal of Physiology*. 1977; 272(3): 721-736.
 59. Rumbus, Z, Matics R, Hegyi P, Zsiborasz C, Szabo I, Illes A et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170152.
 60. Saxena MK, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Medicine*. 2015; 41(5): 823-832.
 61. Saxena MK, Taylor C, Billot L, Bompont S, Gowardman J, Roberts JA, et al. The effect of paracetamol on core body temperature in acute traumatic brain injury: a randomised, controlled clinical trial. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144740.
 62. Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Elhaddad A, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surgical Infections*. 2005; 6(4): 369-375.
 63. Springborg JB, Springborg KK, Romner B. First clinical experience with intranasal cooling for hyperthermia in brain-injured patients *Neurocritical Care*. 2013; 18(3): 400-405.
 64. Stein PD, Afza A, Henry JW, Villareal CG. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest*. 2000; 117(1): 39-42.
 65. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2007; 7(3): 210-217.
 66. Tenner AG, Halvorson KM. Endocrine causes of dangerous fever. *Emergency Medicine Clinics*. 2013; 31: 969-986.
 67. Thompson HJ, Pinto-Martin J, Bullock MR. Neurogenic fever after traumatic brain injury: an epidemiological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003; 74(5): 614-619.
 68. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiology of Disease*. 2003; 12(3): 163-173.
 69. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Bayman EO et al. Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009; 64(5): 897-908.
 70. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine*. 2006; 34(3): 617-623.
 71. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1994; 331(24): 1630-1641.

Сведения об авторах:

Токмаков К.А., аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, Россия; врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия.

Горбачева С.М., д.м.н., профессор, заместитель директора по учебной работе, заведующая кафедрой скорой медицинской помощи и медицины катастроф, ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, Россия.

Унжаков В.В., д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия.

Горбачев В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, Россия.

Адрес для переписки:

Горбачев В.И., м-н Юбилейный, 100, г. Иркутск, Иркутская область, 664049, Россия

Тел: +7 (902) 566-63-89

E-mail: gorbachevvi@yandex.ru

Information about authors:

Tokmakov K.A., postgraduate, chair of anesthesiology and critical care medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia; anesthesiologist-intensivist, unit of anesthesiology and critical care, Regional Clinical Hospital No.2, Khabarovsk, Russia.

Gorbacheva S.M., MD, PhD, professor, deputy director of educational work, chief of chair of emergency medical aid and disaster medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia.

Unzhakov V.V., MD, PhD, chief of unit of anesthesiology and critical care, Regional Clinical Hospital No.2, Khabarovsk, Russia.

Gorbachev V.I., MD, PhD, professor, chief of chair of anesthesiology and critical care, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia.

Address for correspondence:

Gorbachev V.I., Yubileyny district, 100, Irkutsk, Russia, 664049

Tel: +7 (902) 566-63-89

E-mail: gorbachevvi@yandex.ru