

Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза

А.В. Бутров¹, Б.Д. Торосян¹, Д.В. Чебоксаров^{1,2},
Г.Р. Махмутова^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
Москва

² ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова» ДЗМ, Москва

В России, как и во всем мире, неуклонно растет заболеваемость различными церебральными катастрофами. При этом, несмотря на все успехи современной медицины, исходы лечения данных групп пациентов не улучшаются. Основные успехи обусловлены более быстрой доставкой пациентов в госпитали и созданием специализированных центров для данной когорты пациентов. При этом эффективность фармакологических средств, обладающих нейропротективной активностью, подвергается сомнению. В то же время методики терапевтической гипотермии (ТГ) показали себя как эффективное средство нейропротекции при различных церебральных катастрофах. Данные методики можно разделить на локальную гипотермию и общую. Каждая из вариантов имеет свои преимущества и точки приложения. Так, применение методик общей гипотермии обеспечивает поддержание целевой температуры всего тела, данные методики более контролируемы, но в то же время методы локальной краниocereбральной гипотермии (КЦГ) позволяют воздействовать целенаправленно на орган-мишень. Методы гипотермии и термостабилизации доказанно улучшают результаты лечения пациентов, перенесших сердечно-легочную реанимацию, и у детей с неонатальной гипоксией. Эффективность гипотермии при остальных патологических состояниях головного мозга до сих пор не выяснена. Исследования последних 5 лет не выявили высокой эффективности общей гипотермии при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Так, практически все исследования указали на одинаковую эффективность нормотермии и гипотермии. Продолжаются исследования у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, субдуральными гематомами и ишемическим инсультом. Определение групп пациентов, которым показаны данные методики для комплексного лечения, может привести к прогрессу в улучшении выживаемости и неврологического исхода.

Therapeutic hypothermia in treatment of different cerebral injuries

A.V. Butrov¹, B.D. Torosyan¹, D.V. Cheboksarov^{1,2},
G.R. Makhmutova^{1,2}

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

² Moscow City clinical hospital named author V.V. Vinogradov,
Moscow

There is an increasing incidence of various cerebral events in Russia, as well as throughout the world. At the same time, despite of all the successes of modern medicine, the treatment outcomes of these patient groups haven't improved. The main successes are based on faster patient delivery to hospitals and on the creation of specialized centers for this cohort of patients. At the same time, the effectiveness of pharmacological agents with neuroprotective activity is questionable. On the other hand, therapeutic hypothermia techniques have proven to be an effective method of neuroprotection in various cerebral events. These methods can be divided into local and general hypothermia. Each of these options has its own advantages and indications. Thus, the use of general hypothermia techniques maintains the target temperature of the whole body, these techniques are more controllable, but at the same time, the methods of local craniocerebral hypothermia allows to affect the target organ. The methods of hypothermia and thermostabilization have been proven to improve the treatment results of patients post-CPR and in children with neonatal hypoxia. The effectiveness of hypothermia in the remaining pathological conditions of the brain has not yet been investigated. Studies of the last 5 years have not revealed high efficacy of general hypothermia at TBI, so almost of all studies indicated that normothermia and hypothermia are equally effective. Studies are ongoing in patients with subarachnoid hemorrhage, subdural hematomas and ischemic stroke. Identifying groups of patients who are recommended for these methods for complex treatment can lead to progress in improving survival and neurological outcome.

Ключевые слова:

терапевтическая гипотермия, краниocereбральная гипотермия, черепно-мозговая травма, инфаркт головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в головной мозг

- ✉ *Для корреспонденции:* Бутров Андрей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «РУДН», Москва; e-mail: avbutrov@mail.ru
- ✉ *Для цитирования:* Бутров А.В., Торосян Б.Д., Чебоксаров Д.В., Махмутова Г.Р. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;2:75–81.

Keywords:

therapeutic hypothermia, craniocerebral hypothermia, traumatic brain injury, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, cerebral hemorrhage

- ✉ *For correspondence:* Andrey V. Butrov, DSci, Professor, department of anaesthesiology and reanimatology with clinical rehabilitation course RUDN University, Moscow; e-mail: avbutrov@mail.ru
- ✉ *For citation:* Butrov AV, Torosyan BD, Chebokarov DV, Makhmutova GR. Therapeutic hypothermia in treatment of different cerebral injuries. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;2:75–81.

 DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-75-81

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, повреждения головного мозга, такие как черепно-мозговая травма (ЧМТ), инфаркт головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние (ВМК) и т. д., являются одной из основных причин смерти и инвалидизации среди россиян. ЧМТ занимает первое место в структуре нейрохирургической патологии, 36–40 % — в структуре травматических повреждений. При этом чаще всего страдают дети и лица молодого и среднемолодого возраста — 30–50 лет. Травма является второй причиной смерти в России (более 15 %) и первой причиной смерти в детском возрасте. С каждым годом возрастает заболеваемость инфарктом головного мозга. Так, в 2017 г. она составила 221,8 на 100 тыс. населения, частота субарахноидальных кровоизлияний и ВМК — 11,25 и 35,33 на 100 тыс. населения соответственно [1]. Успехи в лечении данных заболеваний весьма скромны во всем мире, а затраты на лечение и реабилитацию пациентов высоки. Так, в США затраты только на первичное лечение пострадавшего с тяжелой ЧМТ составляют выше 150 тыс. долларов, с учетом реабилитации сумма за 10 лет превышает 2 млн долларов. Несмотря на все усилия фармкомпаний, до сих пор нет препаратов с доказанным нейропротективным эффектом, которые могли бы помочь клиницистам в лечебном процессе и улучшить неврологический исход данных групп пациентов [2].

Терапевтическая гипотермия (ТГ) показала себя как перспективный метод нейропротекции [3]. В эффективности ТГ при сердечно-легочной реанимации и у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией у большинства специалистов нет сомнений. Применение методик ТГ при ишемическом инсульте с целью защиты зоны пенумбры, как и при проведении реканализации, кажется оправданным, однако остается много вопросов, и споры об эффективности не прекращаются. В связи с чем все исследователи призывают

к проведению клинических испытаний для обеспечения достоверной доказательной базы [4].

ТГ можно разделить на 2 вида: общую, при которой происходит снижение температуры «теплового ядра», и локальную. Общая гипотермия проводится инвазивными или неинвазивными методами. При инвазивном методе охлаждение осуществляют через катетер, введенный в крупный сосуд. В катетере циркулирует охлажденная жидкость, благодаря которой происходит контролируемое снижение температуры тела пациента, при этом жидкость не попадает в организм. Существуют также аппараты, обеспечивающие охлаждение путем внутривенной и/или внутриартериальной инфузии охлажденных растворов с последующим забором жидкости. Внутрисосудистое охлаждение имеет некоторые преимущества по сравнению с поверхностным охлаждением, но также несет определенные риски в связи с инвазивностью. Так как не требуется поверхностного оборудования (охлаждающее одеяло или подушечки, аппликаторы и т. д.), можно проводить одновременное согревание кожного покрова, что приведет к ослаблению реакции дрожи, обеспечивая эффективное охлаждение объема активной зоны [5]. Показано, что среднее время достижения ТГ значительно короче (~ 70 мин) при использовании эндоваскулярных методов по сравнению с поверхностным охлаждением (3–8 ч) [6]. Возможным объяснением этого факта является то, что поверхностное охлаждение вызывает кожную вазоконстрикцию, которая уменьшает площадь поверхности проводимости [7]. Напротив, при локальной внутриартериальной инфузии холодного раствора можно достигнуть целевых температур в течение нескольких минут. Быстрое достижение целевых температур может усилить нейропротекцию, а также расширить терапевтическое временное окно для других стратегий лечения, но для подтверждения этого необходимы дополнительные данные [8]. В настоящее время изучают-

ся некоторые новые методы инвазивного охлаждения. Несколько экспериментальных исследований оценили техническую осуществимость эпидурального охлаждения. Результаты были многообещающими в достижении быстрого охлаждения с неизменными физиологическими и гемодинамическими параметрами [9].

Неинвазивное охлаждение осуществляется при помощи аппаратов с кожными аппликаторами, одеялами и т. д., благодаря которым происходит контактное чрескожное охлаждение. При этом методе, в отличие от эндоваскулярного, неизбежно возникает градиент температуры ядро/поверхность тела. Поверхностное охлаждение просто в исполнении, но обычно вызывает сильную дрожь, в связи с чем требуется глубокая седация и (иногда) необходима нейромышечная блокада [10]. В настоящее время накопился большой опыт купирования дрожи. Для этого эффективно применяются бупирон, меперидин, клонидин, дексметомидин, сульфат магния, причем ряд работ показал синергизм эффектов бупирона и меперидина [11]. Кроме того, часто возникают сложности при поддержании температуры тела на желаемом уровне путем поверхностного охлаждения, в связи с чем высок риск переохлаждения [12]. Активное поверхностное охлаждение с использованием системы управления температурой и обратной связи оказалось более эффективным методом для борьбы с лихорадкой у пациентов с тяжелыми неврологическими заболеваниями, чем обычные методы поверхностного охлаждения, такие как охлаждающее одеяло [13]. Основное ограничение в применении этих аппаратов заключается в трудоемкости эксплуатации и высокой стоимости одноразовых аппликаторов.

В связи с ограничениями методик общего охлаждения возрос интерес к возможностям регионального селективного охлаждения головы и/или шеи [14, 15]. В исследованиях было показано, что при использовании данных методик возможно охлаждение головы до 34 °С и ниже, но для этого требуется несколько часов, что, вероятно, связано с низкой теплопроводностью костей черепа [16]. При этом, несмотря на снижение температуры коры головного мозга, возникают сложности с охлаждением более глубоких структур мозга до того же уровня [17], но одновременное охлаждение шеи повышает эффективность охлаждения глубинных структур [18]. В отечественных аппаратах для краниocereбральной гипотермии (КЦГ) охлаждение достигается благодаря специализированным шлемам, в которых циркулирует холодная жидкость (пропиленгликоль) и происходит контактное охлаждение головы. При этой методике также охлаждение является неравномерным, и возникает градиент температура кожи/глубинные структуры. При КЦГ в первую очередь снижается температура головного мозга, но при достаточной экспозиции холодного воздействия можно индуцировать общую гипотермию. При КЦГ температура мозга оказывается ниже температуры тела, тогда как при общем охлаждении температура тела ниже или равна

температуре мозга [19]. По своим характеристикам КЦГ в большей степени отвечает Европейским рекомендациям пересмотра 2010 и 2015 гг., чем общее охлаждение, обеспечивая нейропротекцию и коррекцию лихорадки. В то же время КЦГ оказывается незаслуженно забытой и редко используемой методикой в связи с доминирующим мнением о том, что охладить головной мозг можно только охладив притекающую к нему кровь. Данное предположение представляется спорным, учитывая степень снижения церебральной перфузии, а следовательно, доставку охлажденной крови в области поражения при инсультах и нейротравме.

Механизм действия гипотермии

Основой терапевтического нейропротективного эффекта ТГ является снижение метаболических потребностей головного мозга. Принято считать, что снижение температуры нейрона на 1 °С уменьшает его метаболические потребности от 5–6 до 10 %, а при достижении температуры 33 °С уровень метаболизма снижается на 25–40 %. При возникновении локальной или тотальной церебральной ишемии сдвигается равновесие между перфузией головного мозга и метаболизмом [20]. В экспериментах на животных показано, что при ТГ снижается перфузия головного мозга, но гораздо в большей степени замедляется его метаболизм, в связи с чем происходит восстановление равновесия. Данные подтверждены параметрами позитронно-эмиссионной томографии [21].

ТГ оказывает благоприятное влияние на внутричерепное давление (ВЧД). При всех церебральных катастрофах возникает локальный или тотальный отек головного мозга. В экспериментальных моделях ЧМТ, внутричерепного кровоизлияния, ишемии было показано, что ТГ эффективно снижает ВЧД [22]. В небольших исследованиях описывается снижение ВЧД в среднем на 31 % у пациентов с ишемическим инсультом с исходно высоким уровнем ВЧД (> 50 мм рт. ст.) при проведении КЦГ. При этом отмечается улучшение кровотока в заинтересованном полушарии у пациентов с давностью инсульта до 48 ч, проявляющееся в увеличении пиковой систолической скорости кровотока на 69 % и средней скорости кровотока на 59 % [23].

Гипертермия является частым осложнением у половины больных с острым ишемическим инсультом, у 2/3 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [24] и предиктором плохого исхода. Повышение базальной температуры при тяжелой нейротравме и острых нарушениях мозгового кровообращения приводит к увеличению летальности в 2–3 раза [25]. Даже локальное повышение температуры в зоне пенумбры при инфаркте головного мозга ведет к увеличению объема вторичных повреждений [26], поэтому с развитием

технологии искусственной гипотермии исследователи заинтересовались и этой проблемой.

Существуют данные, что умеренная ТГ препятствует активации матриксных металлопротеиназ, сосудистых эндотелиальных факторов роста, вызывающих разрушение гематоэнцефалического барьера, в связи с чем обеспечиваются его сохранение и восстановление [27].

Гипотермия ингибирует активацию кальпаина II и снижает поступление ионов кальция в нейрон, что является одним из основных факторов повреждения клетки [28]. ТГ может способствовать регуляции стресс-чувствительных генов, которые производят белки, ингибирующие апоптоз, такие как β -катенин, перемещающийся в ядро и регулирующий экспрессию генов в пользу выживания клетки [27].

Весьма интересным является влияние ТГ на синтез белков теплового шока (heat shock proteins — HSP). Повышенная экспрессия HSP защищает клетку, стабилизируя денатурированные или неправильно свернутые пептиды. Накапливаясь при различных воздействиях, в том числе и в условиях гипотермии, HSP помогают клетке поддерживать гомеостаз в условиях стресса. В исследованиях показано, что различные семейства HSP препятствуют апоптозу и способствуют ренатурации, являясь высокоэффективным средством защиты при гипоксических и ишемических состояниях [29].

Несмотря на все вышеперечисленные положительные качества ТГ, она является высокоинвазивной, высокоопасной процедурой, со множеством побочных эффектов и довольно частыми осложнениями. Данные побочные эффекты в основном обусловлены влиянием ТГ на гемодинамику и гомеостаз. Общая ТГ достоверно снижает сердечный выброс на 25–40 %, может вызывать артериальную гипотензию и аритмии, в частности брадикардию, может вызывать выраженные водно-электролитные расстройства, наиболее частыми из которых являются гипокалиемия, гипомagneмия. Не описано изменения уровня кальция в смешанной венозной крови вплоть до начала процедуры согревания. Отмечается снижение уровня фосфата в течение процедуры гипотермии с постепенным нарастанием во время согревания. В связи с этим требуется тщательный контроль уровня электролитов в течение процедуры для своевременной коррекции гипокалиемии, следствием чего может быть удлинение интервалов *PP* [30, 31]. Также частые побочные явления — гипергликемия и инсулинорезистентность. Известно, что гипергликемия может приводить к повышению частоты вторичных повреждений при остром нарушении мозгового кровообращения, поэтому также требуется тщательный контроль уровня гликемии [32]. Существуют данные, что при ТГ может возникать почечная недостаточность, механизм которой, вероятно, связан со снижением почечного кровотока и вазоспазмом [33]. Описаны случаи развития динамической кишечной непроходимости, гастростаза. Повышается риск развития острого панкреатита [32]. При прове-

дении общей гипотермии достоверно снижается клиренс фармакопрепаратов, в том числе седативных препаратов, опиоидных анальгетиков, миорелаксантов, что следует учитывать при проведении седации или анестезии [34].

Следует упомянуть, что все вышеперечисленные побочные эффекты относятся в большей степени к методам общей гипотермии. Данные об осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы или о непереносимости процедуры при осуществлении КЦГ в литературе отсутствуют [19]. Однако в связи с малоизученностью методики требуются дополнительные исследования.

Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга

Методики гипотермии у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в настоящее время признаны как высокоэффективный метод лечения и применяются практически повсеместно, однако остаются вопросы для уточнения групп больных, которым рекомендуется процедура, целевые температуры для каждой из групп и длительность воздействия [35].

В Рекомендациях Европейского совета по реанимации 2015 г. в качестве основной задачи ТГ рассматривалось «целевое управление температурой тела» на уровне нормотермии или очень мягкой общей гипотермии (не ниже 35 °С) у лихорадящих больных, находящихся в критических состояниях [36]. Крупные исследования показали положительные результаты в применении ТГ у детей, перенесших сердечно-легочную реанимацию, однако не получено признаков преимущества гипотермии с целевой температурой 33 °С по сравнению с «нормотермической» группой с температурой 36,8 °С [37].

ТГ широко применяется у пациентов с ЧМТ, в том числе на догоспитальном этапе. Согласно данным большинства метаанализов, методика оказалась весьма перспективной и продуктивной у взрослых пациентов, однако у детей безопасность подвергается сомнению [38]. Некоторые исследования показали, что даже индуцированный протокол нормотермии с использованием внутрисосудистого охлаждения уменьшает вторичные повреждения головного мозга, возможно, путем снижения ВЧД [39]. В 2010 г. обзор, посвященный 23 клиническим испытаниям, включающим результаты 1614 рандомизированных пациентов, показал, что в группе с ТГ были лучшие неврологические исходы и более низкая летальность [40]. Однако следует учесть, что наилучшие результаты получены не в слепых исследованиях, и это могло повлиять на выводы. В 9 двойных слепых исследованиях не отмечено существенной разницы в клинических исходах.

Обществом интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии в 2010–2018 гг. было проведено мультицентровое рандомизированное исследование POLAR-RCT с целью выяснения эффективности ТГ у 511 взрослых пациен-

тов с ЧМТ. Пациентов на этапе оказания догоспитальной помощи случайным образом распределяли на 2 группы: «гипотермическую», с целевой температурой ядра 33–35 °С, и контрольную, «нормотермическую», группу со стандартной общепринятой терапией. У пациентов 1-й группы на догоспитальном этапе осуществлялась профилактическая гипотермия путем внутривенной инфузии до 2 л охлажденного 0,9% хлорида натрия ($T_{\text{NaCl } 0,9\%} +4 \text{ °C}$) для снижения температуры ядра до 35 °С. На госпитальном этапе, в ОРИТ, использовались методики поверхностного охлаждения для достижения целевой температуры ядра +33 °С в течение 72 ч. Температура ядра у пациентов 2-й группы сохранялась на уровне $+37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$. В выводах, опубликованных после проведения статистического анализа, было отмечено отсутствие достоверной разницы в летальности и неврологическом исходе, оцененном через 6 мес. от момента начала заболевания, у пациентов «гипотермической» и «нормотермической» групп [41].

В 2014 г. в научном центре здоровья Техасского университета было инициировано исследование NОPES с целью определения эффективности ТГ у пациентов с травматической субдуральной гематомой, требующей экстренного нейрохирургического вмешательства. В исследовании планируется набор 350 пациентов до 2020 г., распределенных в «гипотермическую» и «нормотермическую» группы. ТГ будет осуществляться внутрисосудистыми методиками с индукцией до начала оперативного вмешательства и целевыми температурами до 33 °С [42].

ВМК составляют примерно 10 % ОНМК, а 30-дневная летальность достигает примерно 52 % [43]. После острой фазы ВМК высокая летальность в основном связана с нарастанием перигеморрагического отека, ассоциированного с постепенным увеличением ВЧД [44]. Хотя причины образования отеков до сих пор до конца не ясны, они в основном усиливаются в течение первой недели заболевания и достигают максимума в течение второй недели после эпизода кровоизлияния [45]. Исследования на животных показали, что гипотермия может иметь нейротекторную роль после ВМК в виде снижения отека ГМ при включении различных механизмов [46].

У пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, получавших ТГ, методом ПЭТ-сканирования было продемонстрировано уменьшение церебрального кровотока и потребления кислорода. При анализе результатов лечения 100 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, которым проводилась ТГ, был сделан вывод, что ТГ является перспективным методом, но побочные эффекты — общие и потенциально серьезные [47].

Как и при вышеизложенных патологиях, результаты исследований эффективности ТГ при ишемическом инсульте оказались противоречащими друг другу. В экспериментальных исследованиях быстрая инфузия холодного кристаллоидного раствора у пациентов значительно улучшала показатели неврологического дефицита по шкале NIHSS без увеличения основных побочных эффектов [48]. Было высказано предположе-

ние, что для уменьшения отека головного мозга, чаще всего возникающего в течение первых 72 ч после проявления симптомов, может потребоваться более длительная гипотермия (48–72 ч), но увеличение количества осложнений с возрастанием длительности охлаждения ограничивает данный протокол [49]. Эту проблему решила методика локальной КЦГ. Ряд отечественных работ показали снижение неврологического дефицита при применении КЦГ у пациентов с инфарктом головного мозга в периоде отдаленных последствий [23, 50]. Недостатком данной методики являлось отсутствие контроля за температурой мозга в связи с неизбежным градиентом температур кожа/мозг, но с появлением СВЧ-термометров данная проблема была решена. Также были исследованы диагностические возможности данных термометров для верификации инфаркта головного мозга, точность диагностики составила всего 82 % при условии полушарной локализации очага, но была выявлена выраженная температурная гетерогенность в пораженном полушарии головного мозга [19].

В связи с недостоверностью получаемых результатов Европейская ассоциация по борьбе с инсультом призвала провести новые контролируемые рандомизированные исследования и контролируемые клинические испытания для обеспечения достоверной доказательной базы в будущем. Понимание перспектив церебропротективной защиты при снижении температуры нейронов побудило Европейскую ассоциацию по борьбе с инсультом организовать в 2014 г. многоцентровое исследование эффективности ТГ при ишемическом инсульте (программа EuroHyp-1) [51]. Результаты этого исследования могут оказаться чрезвычайно важными, поскольку данные об эффективности ТГ при острой фокальной ишемии головного мозга противоречивы.

В заключение полагаем, что, определив группы и подгруппы пациентов, которым может быть рекомендована ТГ, параметры ТГ, а также методику выполнения процедуры в сочетании с другими нейропротективными стратегиями, возможно получение впечатляющего прогресса в терапии ЧМТ, инфаркта головного мозга, субарахноидального кровоизлияния, ВМК и многих других церебральных патологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Бутров А.В. — научное руководство, редактирование статьи; Торосян Б.Д. — написание и редактирование статьи; Чебоксаров Д.В. — написание и редактирование статьи; Махмутова Г.Р. — написание статьи.

ORCID авторов

Бутров А.В. — 0000-0002-0033-783X

Торосян Б.Д. — 0000-0001-7683-3349

Чебоксаров Д.В. — 0000-0001-9462-6423

Махмутова Г.Р. — 0000-0003-1831-334X

Литература/References

- [1] 01_Заболеваемость всего населения России в 2017 году [Электронный документ]. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskii-sbornik-2017-god>. Ссылка активна на 20.01.2019.
- [Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2017 godu [Internet] Available from:<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> (accessed 20.01.2019). (In Russ)]
- [2] Simon D.J., Weimer R.M., McLaughlin T., et al. Caspase Cascade Regulating Developmental Axon Degeneration. *Journal of Neuroscience*, 2012 5; 32(49): 17540–17553. DOI: 10.1523/jneurosci.3012–12.2012
- [3] Усенко Л.В., Царев А.В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии. *Общая реаниматология*. 2009; 5(1): 21–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-21
- [Usenko L.V., Carev A.V. Iskusstvennaya gipotermiya v sovremennoy reanimatologii. *Obshaya reanimatologiya*. 2009; 5(1): 21–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-21. (In Russ)]
- [4] MacLellan C.L., Davies L.M., Fingas M.S., Colbourne F. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*; 2006; 37(5): 1266–1270. DOI: 10.1161/01.STR.0000217268.81963.78
- [5] Lazzaro M.A., Prabhakaran S. Induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2008; 17(8): 1161–1174. DOI: 10.1517/13543784.17.8.1161
- [6] Keller E., Imhof H.G., Gasser S., et al. Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensive Care Med.*, 2003; 29(6): 939–943. DOI: 10.1007/s00134-003-1685-3
- [7] Guluma K.Z., Hemmen T.M., Olsen S.E., Rapp K.S., Lyden P.D. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. *Acad. Emerg. Med.*, 2006; 13(8): 820–827.
- [8] Van der Worp H.B., Macleod M.R., Kollmar R. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2010; 30(6): 1079–1093. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.44
- [9] Qiu W., Shen H., Zhang Y., Wang W., et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J. Clin. Neurosci.* 2006; 13(10): 995–1000.
- [10] Lazzaro M.A., Prabhakaran S. Induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2008; 17(8): 1161–1174. DOI: 10.1517/13543784.17.8.1161
- [11] Kallmünzer B., Krause C., Pauli E., et al. Standardized antipyretic treatment in stroke: a pilot study. *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 31(4): 382–389. DOI: 10.1159/000321733
- [12] Guluma K.Z., Oh H., Yu S.W., et al. Effect of endovascular hypothermia on acute ischemic edema: morphometric analysis of the ICTuS trial. *Neurocrit. Care*, 2008; 8(1): 42–47.
- [13] Mayer S.A., Kowalski R.G., Presciutti M., et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2508–2515.
- [14] Qiu W., Shen H., Zhang Y., et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J. Clin. Neurosci.* 2006; 13(10): 995–1000.
- [15] Wang H., Olivero W., Lanzino G., et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J. Neurosurg.* 2004; 100(2): 272–277.
- [16] Harms H., Prass K., Meisel C., et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2008; 3(5): e2158. DOI: 10.1371/journal.pone.0002158
- [17] Chen J., Ji X., Ding Y., et al. A novel approach to reduce hemorrhagic transformation after interventional management of acute stroke: catheter-based selective hypothermia. *Med. Hypotheses*, 2009; 72(1): 62–63. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.07.056
- [18] Keller E., Mudra R., Gugl C., et al. Theoretical evaluations of therapeutic systemic and local cerebral hypothermia. *J. Neurosci Methods.* 2009; 178(2): 345–349. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.12.030
- [19] Бутров А.В., Шевелев О.А., Петрова М.В. и др. «АТГ-01 (аппарат терапевтической гипотермии — 01)» у больных в критических состояниях: учебное пособие. М.: Медиамед, 2014.
- [Butrov A.V., Shevelev O.A., Petrova M.V., et al. "ATG-01 (apparat terapevticheskoy gipotermii — 01)" ubolnikh v kriticheskikh sostoyaniyakh: uchebnoyeposobiye. M.: Mediamed, 2014. (In Russ)]
- [20] Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.* 2009; 37(7 Suppl.): S186–S202. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241
- [21] Van der Worp H.B., Sena E.S., Donnan G.A., et al. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2007; 130(Pt 12): 3063–3074.
- [22] Faridar A., Bershad E.M., Emiru T., et al. Therapeutic hypothermia in stroke and traumatic brain injury. *Front. Neurol.* 2011; 27(2): 80. DOI: 10.3389/fneur.2011.00080
- [23] Каленова И.Е., Шаринова И.А., Шевелев О.А., Бутров А.В. Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 2: 41–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-380
- [Kalenova I.E., Sharinova I.A., Shevelev O.A., Butrov A.V. Opit primeneniya terapevticheskoy gipotermii v lechenii ishemicheskogo insulta. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012; 2: 41–45. (In Russ)]
- [24] Абудеев С.А., Попугаев К.А., Кругляков Н.М. и др. Влияние гипотермии на напряжение кислорода в паренхиме головного мозга при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61(2): 155–158. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-2-155-158
- [Abudeev S.A., Popugev K.A., Kruglyakov N.M., et al. Vliyaniye gipotermii na napryajeniye kisloroda v parenkhime golovnogogo mozga pri anevrizmaticheskom subarahnoidalnom krovoizliyanii. *Anestezilogiya i reanimatologiya*. 2016; 61(2): 155–158. (In Russ)]
- [25] Prasad K., Krishnan P.R. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta Neurol. Scand.*, 2010; 122(6): 404–408. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01326.x
- [26] Broessner G., Beer R., Lackner P., et al. Endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with cerebrovascular dis-

- ease. *Stroke*. 2009; 40(12): e657–e665. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.109.557652
- [27] Lazzaro M.A., Prabhakaran S. Induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2008; 17(8): 1161–1174. DOI: 10.1517/13543784.17.8.1161
- [28] Pastukhov A., Krisanova N., Maksymenko V., Borisova T. Personalized approach in brain protection by hypothermia: individual changes in non-pathological and ischemia-related glutamate transport in brain nerve terminals. *EPMA J*. 2016; 7: 26. DOI: 10.1186/s13167-016-0075-1
- [29] Hua C., Ju W., Jin H., et al. Molecular chaperones and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neural. Regen. Res*. 2017; 12(1): 153–160. DOI: 10.4103/1673–5374.199008
- [30] Giraud R., Siegenthaler N., Bendjelid K. Cardiac index during therapeutic hypothermia: which target value is optimal? *Crit. Care*. 2013; 17(2): 214. DOI: 10.1186/cc12523
- [31] Bergman R., van Zanten A.R., et al. Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2010; 27(4): 383–387. DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283333a7d
- [32] Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med*. 2017; 43(9): 1239–1256. DOI: 10.1007/s00134-017-4711-6
- [33] Bergman R., van Zanten A.R., et al. Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2010; 27(4): 383–387. DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283333a7d
- [34] Leslie K., Bjorksten A.R., Ugoni A., Mitchell P. Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy. *Anesth. Analg.*, 2002; 94(5): 1298–1303.
- [35] Martinello K., Hart A.R., Yap S., Mitra S., Robertson N.J. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed*. 2017; 102(4): F346–F358. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309639
- [36] Perkins G.D., Olasveengen T.M., Maconochie I., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation*. 2018; 123: 43–50. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.12.007
- [37] Moler F.W., Silverstein F.S., Holubkov R., et al. THAPCA Trial Investigators. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 376(4): 318–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1610493
- [38] Crompton E.M., Lubomirova I., Cotlarciuc I., et al. Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients. *Crit. Care Med.*, 2017; 45(4): 575–583. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002205
- [39] Puccio A.M., Fischer M.R., Jankowitz B.T., et al. Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*, 2009; 11(1): 82–87. DOI: 10.1007/s12028-009-9213-0
- [40] Sydenham E., Roberts I., Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 9: CD001048. DOI: 10.1002/14651858.CD001048
- [41] Cooper D.J., Nichol A.D., Bailey M., et al. POLAR Trial Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320(21): 2211–2220. DOI: 10.1001/jama.2018.17075
- [42] Shoji Y., Hiroyuki Y. Targeted temperature management in traumatic brain injury. *J. Intensive Care*, 2016; 4: 28. DOI: 10.1186/s40560-016-0137-4
- [43] Broderick J., Connolly S., Feldmann E., et al., American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association. High Blood Pressure Research Council. Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116(16): e391–e413.
- [44] Zazulia A.R., Diring M.N., Derdeyn C.P., Powers W.J. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999; 30(6): 1167–1173.
- [45] Venkatasubramanian C., Mlynash M., Finley-Caulfield A., et al. Natural History of Perihematomal Edema After Intracerebral Hemorrhage Measured by Serial Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2011; 42(1): 73–80. DOI: 10.1161/strokeaha.110.590646
- [46] MacLellan C.L., Davies L.M., Fingas M.S., Colbourne F. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*. 2006; 37(5): 1266–1270.
- [47] Gasser S., Khan N., Yonekawa Y., et al. Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2003; 15(3): 240–248.
- [48] Kollmar R., Schellinger P.D., Steigleder T., et al. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke: a pilot stud. *Stroke*. 2009; 40(5): 1907–1909. DOI: 10.1161/strokeaha.108.530410
- [49] Georgiadis D., Schwarz S., Kollmar R., Schwab S. Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke*. 2009; 40(5): 1907–1909.
- [50] Торосьян Б.Д., Бутров А.В., Шевелев О.А. и др. Краниocereбральная гипотермия — эффективное средство нейропротекции у пациентов с инфарктом мозга. *Анестезиология и реаниматология*, 2018; 3: 58–63. DOI: 10.17116/anaesthesiology201803158
[Torosyan B.D., Butrov A.V., Shevelev O.A., et al. Kraniaocerebralnaya gipotermiya — effektivnoe sredstvo neyroprotekcii u pacientov s infarktom mozga. *Anesteziologyiya i reanimatologiya*. 2018; 3: 58–63. (In Russ)]
- [51] Winkel P., Bath P.M., Glud C., et al. EuroHYP-1 trial investigators. Statistical analysis plan for the EuroHYP-1 trial: European multicentre, randomised, phase III clinical trial of the therapeutic hypothermia plus best medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischaemic stroke. 2017; 18(1): 573. DOI: 10.1186/s13063-017-2302-z

Поступила 04.02.2019