

## Краниocereбральная гипотермия — эффективное средство нейропротекции у пациентов с инфарктом мозга

© Б.Д. ТОРОСЯН<sup>1</sup>, А.В. БУТРОВ<sup>1</sup>, О.А. ШЕВЕЛЕВ<sup>1,3</sup>, Д.В. ЧЕБОКСАРОВ<sup>2</sup>, О.П. АРТЮКОВ<sup>2</sup>, С.А. УСТИНСКАЯ<sup>3,4</sup>, И.А. ШАРИНОВА<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Инфаркт мозга является одной из основных причин смерти и инвалидизации работоспособного населения России, и до настоящего времени в мире нет препаратов с доказанным нейропротективным эффектом.

**Цель исследования** — оценить клиническую эффективность краниocereбральной гипотермии (КЦГ) в остром периоде инфаркта мозга и ее влияние на результаты лечения в отдаленном периоде.

**Материал и методы.** В исследование включены 113 пациентов с диагнозом «инфаркт мозга», которых распределили на четыре группы. 1-я А группа ( $n=20$ ), основная — пациенты с легкой и средней степенью неврологических нарушений (по шкале NIHSS 8—12 баллов), которым наряду со стандартной фармакотерапией в 1-е сутки лечения начинали сеанс КЦГ; 1-я Б группа ( $n=8$ ), контрольная — пациенты с аналогичной степенью неврологических нарушений, которым проводили стандартную фармакотерапию без КЦГ; 2-я А группа ( $n=39$ ), основная — пациенты с тяжелыми неврологическими нарушениями и нарушениями крайней степени тяжести (по шкале NIHSS 13 баллов и более), которым наряду со стандартной фармакотерапией в 1-е сутки лечения начинали сеанс КЦГ; 2-я Б группа ( $n=36$ ), контрольная — пациенты с аналогичной степенью неврологических нарушений, которым проводили стандартную фармакотерапию без КЦГ. Для оценки температуры головного мозга использовали неинвазивный компьютеризированный радиотермометр РТМ-01-РЭС, позволяющий регистрировать среднюю температуру в объеме тканей. Степень неврологического дефицита исследовали по шкале NIHSS, степень инвалидизации на 90-й день от начала заболевания — по модифицированной шкале Рэнкина.

**Результаты.** У пациентов основных групп отмечено выраженное уменьшение уровня неврологического дефицита в остром периоде уже через 24 ч от начала проведения КЦГ ( $p<0,01$ ) и в последующем — снижение степени инвалидизации на 0,6—0,9 балла. Летальность на 90-й день от начала заболевания у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью неврологического дефицита снизилась на 28% ( $p<0,01$ ), в группе пациентов с дефицитом менее 13 баллов по шкале NIHSS статистически значимых различий не выявлено. Метод КЦГ обладает выраженным терапевтическим эффектом при его применении в комплексе со стандартным лечением. Можно предположить, что этот эффект обусловлен уменьшением отека головного мозга и стабилизацией зоны пенумбры.

**Выводы.** КЦГ можно оценить как эффективный метод лечения пациентов с инфарктом мозга и рекомендовать для применения в комплексной терапии этого заболевания.

*Ключевые слова:* терапевтическая гипотермия; краниocereбральная гипотермия; ишемический инсульт; инфаркт мозга; неврологический дефицит; степень инвалидизации; период отдаленных последствий.

**Для корреспонденции:** Торосян Баграт Джоникович, ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, 117198, Москва. E-mail: marcobretti@yandex.ru.

**Для цитирования:** Торосян Б.Д., Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В., Артюков О.П., Устинская С.А., Шаринова И.А. Краниocereбральная гипотермия — эффективное средство нейропротекции у пациентов с инфарктом мозга. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(3):58-63. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803158>

## Craniocerebral hypothermia is an effective component of neuroprotection in patients with ischemic stroke

© B.J. TOROSYAN<sup>1</sup>, A.V. BUTROV A.V.<sup>1</sup>, O.A. SHEVELEV<sup>1,3</sup>, D.V. CHEBOKSAROV<sup>2</sup>, O.P. ARTYUKOV<sup>2</sup>, S.A. USTINSKAYA<sup>3,4</sup>, I.A. SHARINOVA<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>RUDN University of Russian Ministry of Science and Higher Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Scientific and Clinical Centre of Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Clinical Hospital №1 (Volyn) of the office of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

Ischemic stroke (IS) is one of the main causes of death and disability of the Russian working population and at present there are no known drugs with a proven neuroprotective effect.

The purpose of our study was to evaluate the clinical efficacy of craniocerebral hypothermia (CCH) in the complex therapy of IS and its effect when used in long-term therapy.

**Material and methods.** 113 patients were treated, which were divided into the experimental group (CCH administered) and control group (without CCH). To evaluate the temperature of the brain, a non-invasive microwave thermometer was used that could record the average temperature in a given tissue volume. The degree of neurologic deficiency was evaluated using the NIHSS scale, the degree of disability at the 90<sup>th</sup> day from the onset of the disease — according to the modified Rankin scale.

**Results.** In the experimental group, there was a marked decrease in the level of neurological deficit in the acute period after 24 hours of CCH ( $p < 0.01$ ). Also, there was a decrease in the degree of disability by 0.6—0.9 points in groups with CCH. The mortality on the 90th day from the onset of the disease in the group of patients with severe and extremely severe neurologic deficit decreased by 28% ( $p < 0.01$ ), in the group of patients with a deficit of less than 13 points in the NIHSS scale, there were no significant differences. CCH has a pronounced therapeutic effect when applied in combination with standard treatment. It can be assumed that this effect is a consequence of the decrease in brain edema and the protection of the penumbra zone.

**Conclusions.** CCH can be considered as an effective technique for treating patients with IS and is recommended for use in its complex therapy.

*Keywords:* therapeutic hypothermia; craniocerebral hypothermia; ischemic stroke; cerebral infarction; neurological deficit; degree of disability; period of long-term consequences.

**For correspondence:** Torosyan Bagrat Johnikovich — assistant of Department of Anesthesiology and Intensive Care RUDN University, 117198, Moscow, Russia; e-mail: marcobretti@yandex.ru

**For citation:** Torosyan B.J., Butrov A.V., Shevelev O.A., Chebokсарov D.V., Artyukov O.P., Ustinskaya S.A., Sharinova I.A. Craniocerebral hypothermia is an effective component of neuroprotection in patients with ischemic stroke. *Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2018;(3):58-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803158>

#### Information about authors:

Torosyan B.J., <https://orcid.org/0000-0001-7683-3349>

Butrov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-0033-783X>

Shevelev O.A., <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>

Cheboksarov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-3822-112X>

Artyukov O.P., <https://orcid.org/0000-0002-9862-8749>

Ustinskaya S.A., <https://orcid.org/0000-0002-2832-1805>

Sharinova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-2832-1805>

**Acknowledgments:** The study had no sponsorship.

Received 28.03.2018

**Conflict of interests.** The author states the absence of any conflict of interests.

Accepted 05.09.2018

Известно, что гипертермия осложняет течение острого периода ишемического инсульта (ИИ) [1, 2] и является предиктором неблагоприятного исхода заболевания [3, 4]. Повышение базальной температуры при тяжелой нейротравме и остром нарушении мозгового кровообращения приводит к увеличению смертности в 2—3 раза [3, 5]. При этом локальное повышение температуры в зоне пенумбры при инфаркте мозга даже без значительных изменений базальной температуры ведет к увеличению объема вторичных повреждений [6, 7]. Применение терапевтической гипотермии является перспективным в коррекции общей и церебральной гипертермии, однако результаты исследований до настоящего времени не представляют собой достаточную доказательную базу.

В ходе исследований показано, что в результате быстрой инфузии холодного кристаллоидного раствора у пациентов значительно улучшились показатели неврологического дефицита по шкале оценки тяжести инсульта NIHSS без нарастания основных побочных эффектов [8]. Высказывалось предположение, что для уменьшения отека головного мозга, чаще всего возникающего в течение первых 72 ч от начала клинических проявлений, может потребоваться более длительная гипотермия (48—72 ч), но рост числа осложнений, связанный с увеличением длительности охлаждения, ограничивал применение методов общего охлаждения организма [9, 10]. В определенной степени проблему мог решить метод селективной краниocereбральной гипотермии (КЦГ). В ряде отечественных работ показано снижение неврологического дефицита при применении КЦГ у пациентов в остром периоде развития инфаркта мозга, од-

нако данных об улучшении функционального результата в отдаленном периоде не получено [12—14].

В связи с неоднозначными результатами применения гипотермии при ИИ Европейская ассоциация по борьбе с инсультом предложила провести контролируемые рандомизированные исследования и контролируемые клинические испытания для обеспечения статистически значимой доказательной базы [5]. В этих целях в 2014 г. организовано многоцентровое исследование эффективности терапевтической гипотермии при ИИ (программа EuroHyp-1) [11]. Евросоюзом на проведение исследования выделено 11 млн евро, и в нем участвуют сотрудники крупных клиник 20 стран Европы. Результаты этого исследования могут оказаться чрезвычайно важными, поскольку данные об эффективности терапевтической гипотермии при острой фокальной ишемии головного мозга противоречивы.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность КЦГ в остром периоде инфаркта мозга и ее влияние на результаты лечения в отдаленном периоде.

## Материал и методы

В исследование включены 113 пациентов с диагнозом «инфаркт мозга», находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виленгодова» департамента здравоохранения города Москвы в 2015—2017 гг.

Критериями включения пациентов в исследование служили: давность заболевания не более 24 ч от начала клинических проявлений; диагноз «инфаркт мозга», под-

Таблица 1. Характеристика исходных данных у обследованных больных

Группа	<i>n</i>	Оценка по шкале NIHSS, баллы	Оценка по шкале FOUR, баллы	Средний возраст, годы	Пол, мужчины/женщины
1-я А	20	9,2±1,36	15,85±0,49	64±9,79	12/8
1-я Б	18	9,39±1,38	15,83±0,38	65,11±10,21	11/7
2-я А	39	18,15±4,39	12,49±2,16	68,49±11,16	23/16
2-я Б	36	17,92±3,31	12,61±1,71	68,92±9,17	17/19

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ).

твержденный методами нейровизуализации; степень неврологического дефицита по шкале NIHSS более 8 баллов. Критериями исключения из исследования были: угрожающее жизни нарушение ритма сердца; терминальное состояние; кровотечение; внутримозговое кровоизлияние; субдуральная гематома; субарахноидальное кровоизлияние; степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина >2; температура тела ниже 36 °С, частота сердечных сокращений менее 50 ударов/мин, возраст более 80 лет.

Пациентов распределили на четыре группы.

1-я А группа ( $n=20$ ), основная — пациенты с легкой и средней степенью неврологических нарушений (по шкале NIHSS 8—12 баллов), которым наряду со стандартной фармакотерапией в 1-е сутки лечения начинали сеанс КЦГ; 1-я Б группа ( $n=18$ ), контрольная — пациенты с аналогичной степенью неврологических нарушений, которым проводили стандартную фармакотерапию без КЦГ; 2-я А группа ( $n=39$ ), основная — пациенты с тяжелыми неврологическими нарушениями и нарушениями крайней степени тяжести (по шкале NIHSS 13 и более баллов), которым наряду со стандартной фармакотерапией в 1-е сутки лечения начинали сеанс КЦГ; 2-я Б группа ( $n=36$ ), контрольная — пациенты с аналогичной степенью неврологических нарушений, которым проводили стандартную фармакотерапию без КЦГ. Пациенты всех групп сравнимы по исходному уровню неврологического дефицита (по шкале NIHSS), уровню сознания (по шкале комы FOUR), возрасту и полу (табл. 1).

Следует отметить, что шкала комы FOUR имеет определенные преимущества перед шкалой комы Глазго у пациентов с неврологическими патологиями, а именно точнее детализирует неврологический статус, распознает синдром «запертого» человека, позволяет оценить рефлексы ствола мозга, дыхательный паттерн, выявляет различные стадии дислокации головного мозга. Шкала комы FOUR также предоставляет дополнительную информацию о прогнозе у больных с низким баллом по шкале комы Глазго. Вероятность внутрибольничного летального исхода выше у больных с наименьшим баллом по шкале FOUR, чем у пациентов с наименьшим баллом по шкале комы Глазго.

КЦГ выполняли при помощи специального гипотермического шлема аппарата терапевтической гипотермии АТГ-01 («КриоТехноМед», Россия), с помощью которого обеспечивали отведение теплоты от волосистой поверхности кожи головы, поддерживая температуру кожи на уровне 5—7 °С по стандартной методике [14]. По окончании сеанса проводили поэтапное согревание больных в течение 24 ч с повышением температуры шлема на 1 °С каждый час. В ходе исследования выявлено, что тактика жесткого планирования длительности сеанса неэффективна, так как в некоторых случаях после начала согревания у пациентов отмечалось возвращение неврологического дефицита, по-

этому в дальнейшем избрали персонафицированный подход к определению длительности процедуры охлаждения и кратности сеансов охлаждения. Так, у крайне тяжелых пациентов общая длительность процедуры варьировала от 24 ч до 13 сут. В течение всего периода лечения в отделениях стационара проводили динамическую оценку уровня неврологического дефицита по шкале NIHSS. Уровень сознания оценивали по шкале комы FOUR.

Эффективность КЦГ оценивали по уровню летальности в течение всего периода наблюдений, по данным динамики изменения неврологического дефицита по шкале NIHSS в среднем на 20-й ( $20 \pm 5$ ) день и степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в среднем на 90-й ( $90 \pm 10$ ) день от начала заболевания. Пациентам проводили динамический термомониторинг с регистрацией аксиллярной, тимпанической и церебральной температур. Для оценки температуры головного мозга использовали неинвазивный компьютеризированный диагностический радиотермометр РТМ-01-РЭС (ООО «Фирма РЭС», Россия), позволяющий регистрировать среднюю температуру в объеме тканей на глубине 5—6 см.

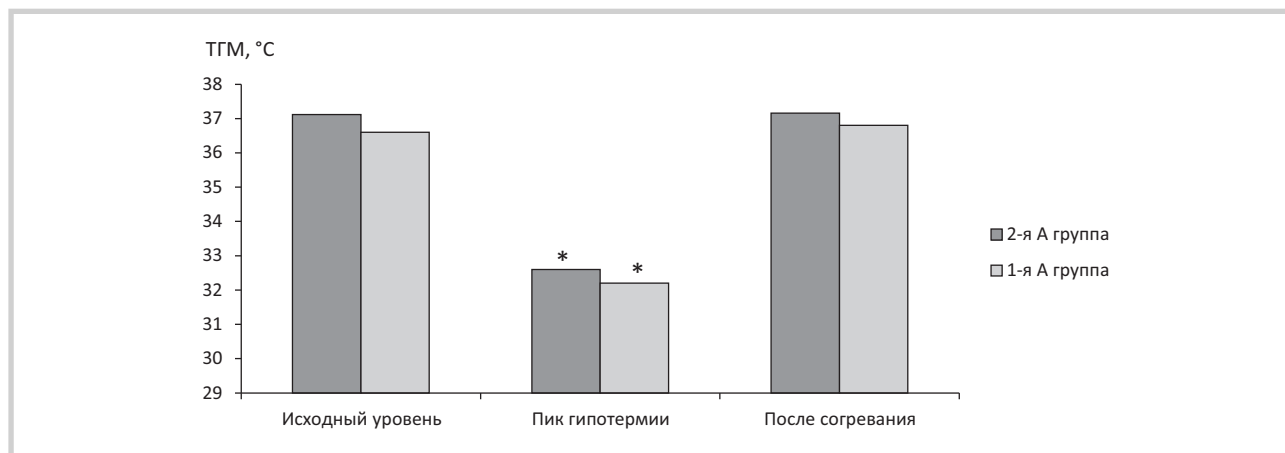
Для статистической обработки использовали стандартный пакет статистических программ SPSS, применяли общепринятые параметрические ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрические ( $U$ -критерий Вилкоксона и критерий Манна—Уитни) методы статистики. Для оценки статистической значимости различий между процентными долями двух выборок использовали критерий Фишера. Для групп вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ) и уровень статистической значимости ( $p$ ). Статистически значимыми считали различия результатов не менее 95%.

## Результаты

Усредненные по 18 областям измерений исходные параметры составили: у пациентов 1-й А группы —  $36,64 \pm 0,34$  °С; 1-й Б группы —  $36,79 \pm 0,27$  °С; 2-й А группы —  $37,12 \pm 0,85$  °С; 2-й Б группы —  $37,24 \pm 1,19$  °С. В результате применения КЦГ произошло статистически значимое снижение температуры головного мозга (рис. 1).

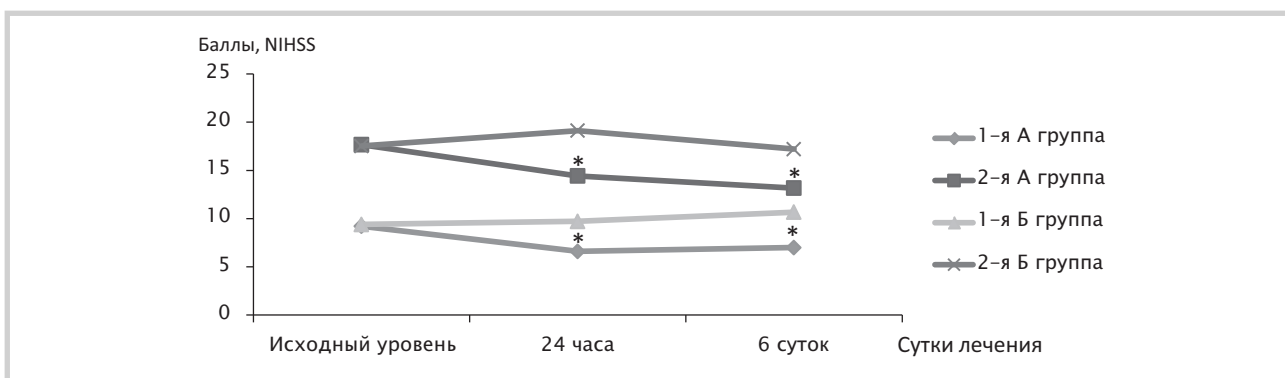
Аксиллярная температура статистически незначимо снижалась от  $36,62 \pm 0,11$  до  $36,57 \pm 0,21$  °С и от  $36,67 \pm 0,31$  до  $36,4 \pm 0,22$  °С у пациентов 1-й А и 2-й А групп соответственно.

У пациентов, получавших КЦГ, отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения уровня неврологического дефицита и улучшения уровня сознания уже через 24 ч от начала лечения ( $p < 0,01$ ). В то же время у пациентов, не получавших КЦГ, статистически значимой динамики не выявлено в течение первых 6 суток лечения (рис. 2, 3; табл. 2).



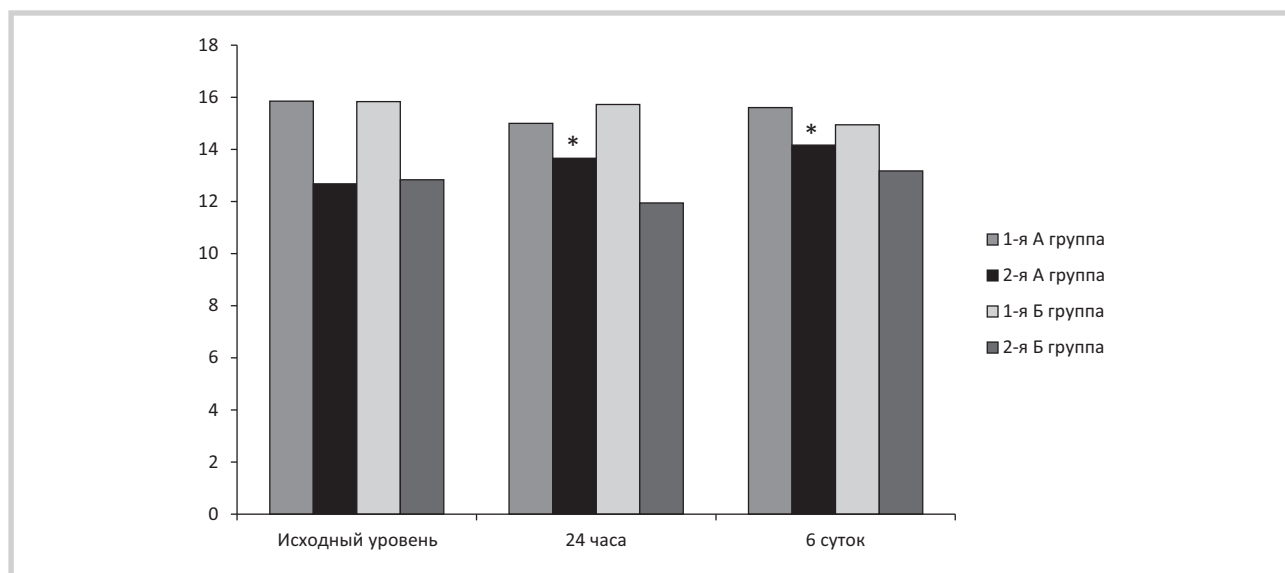
**Рис. 1. Динамика церебральной температуры у пациентов, получавших КЦГ.**

Примечание. \* — различия при сравнении показателей с исходным уровнем статистически значимы ( $p < 0,01$ ). КЦГ — краниocereбральная гипотермия; ТГМ — температура головного мозга.



**Рис. 2. Динамика уровня неврологического дефицита у пациентов в течение первых 6 сут.**

Примечание. \* —  $p < 0,01$  при сравнении с исходным значением у пациентов той же группы.



**Рис. 3. Динамика уровня сознания у пациентов в течение первых 6 сут.**

Примечание. \* —  $p < 0,01$  при сравнении с исходным значением у пациентов той же группы.

Таблица 2. Динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS\*

Группа	Исходный уровень по шкале NIHSS, баллы	Уровень по шкале NIHSS на 20-й день от начала заболевания, баллы	Сравнение с исходным уровнем по шкале NIHSS, %	Летальность, %
Пациенты, получавшие КЦГ, n=18	Менее 13	4,13±2	44,8	10
Пациенты, не получавшие КЦГ, n=17	Менее 13	6,76±2,46 <sup>#</sup>	72	5,6
Пациенты, получавшие КЦГ, n=26	13 и более	10,54±3,52	58,1	33,3
Пациенты, не получавшие КЦГ, n = 18	13 и более	11,75±1,65	65,6	50

Примечание. \* — сравнивали данные исходные и на 20-й (20±5) день от начала заболевания. Данные представлены в виде среднего значения, среднего квадратичного отклонения ( $M\pm\sigma$ ) и в виде относительных величин (%). <sup>#</sup> —  $p<0,01$  при сравнении с показателями у пациентов аналогичной группы, получавших КЦГ. КЦГ — краниocereбральная гипотермия.

В отдаленном периоде у пациентов, получавших КЦГ, степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина была статистически значимо ниже (табл. 3, 4; рис. 4).

По данным табл. 3, увеличилась доля пациентов, которые в дальнейшем смогли вернуться к своим повседневным обязанностям. Низкая доля пациентов, имеющих на 90-й день 5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина, объясняется недостатком ухода вне условий стационара, вследствие чего у данных пациентов возникали осложнения с дальнейшим летальным исходом. У пациентов с исходным уровнем неврологического дефицита 13 баллов и более, получавших КЦГ, отмечено статистически значимое снижение летальности по сравнению с пациентами, не получавшими КЦГ.

Основной причиной летальных исходов в остром и подостром периодах являлся нарастающий отек головного мозга, а в сроке 30 дней и более — тромбоэмболия легочной ар-

Таблица 3. Степень инвалидизации обследованных больных по модифицированной шкале Рэнкина в отдаленном периоде

Группа	Степень инвалидизации (баллы)
1-я А	1,85±1,57*
1-я Б	2,5±1,47
2-я А	4,36±1,56 <sup>#</sup>
2-я Б	5,33±1,12

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ( $M\pm\sigma$ ). \* — различия показателей у пациентов 1-й А (основной) и 1-й Б (контрольной) групп статистически значимы ( $p<0,05$ ); <sup>#</sup> — различия показателей у пациентов 2-й А (основной) и 2-й Б (контрольной) групп статистически значимы ( $p<0,01$ ).

Таблица 4. Показатели летальности в зависимости от метода лечения и тяжести исходного состояния\*

Группа	Исходный уровень по шкале NIHSS (баллы)	Летальность, %
Пациенты, получавшие КЦГ	Менее 13	10
Пациенты, не получавшие КЦГ	Менее 13	11,1
Пациенты, получавшие КЦГ	13 и более	41
Пациенты, не получавшие КЦГ	13 и более	69 <sup>#</sup>

Примечание. \* — представлены данные на 90-й (90±10) день от начала лечения. <sup>#</sup> —  $p<0,01$  при сравнении с показателями у пациентов аналогичной группы, получавших КЦГ. КЦГ — краниocereбральная гипотермия.

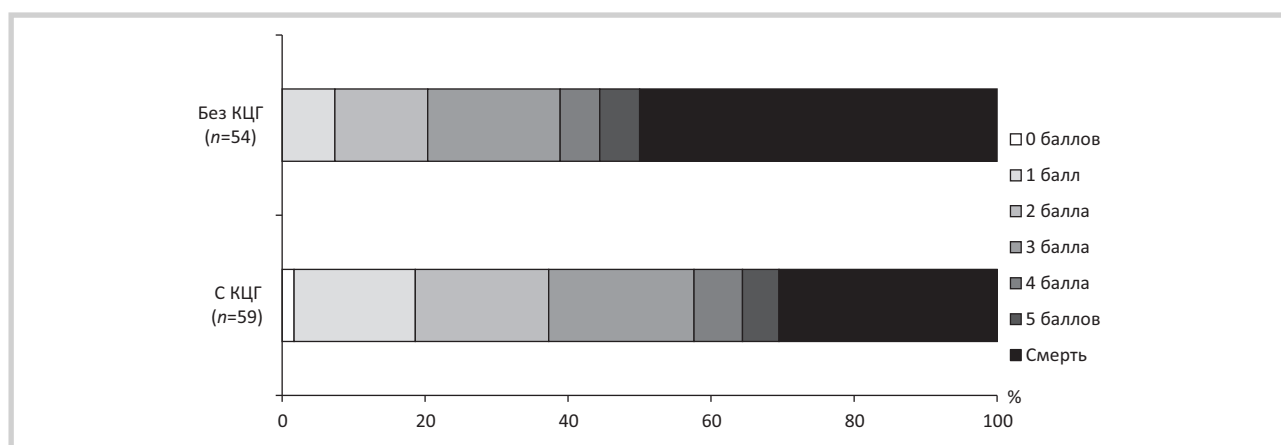


Рис. 4. Степень инвалидизации больных по модифицированной шкале Рэнкина на 90-й (90±10) день от начала заболевания.

Примечание. КЦГ — краниocereбральная гипотермия.

терии и пневмония. У выписанных пациентов основными причинами смерти в течение 90 дней от начала заболевания были пневмония, повторное острое нарушение мозгового кровообращения и сахарный диабет в стадии декомпенсации.

## Обсуждение

В ходе исследования выявлено снижение степени неврологического дефицита у пациентов, которым проводили КЦГ как компонент комплексной терапии в остром периоде, что подтверждает нейропротективный потенциал терапевтической гипотермии у больных с данной патологией. Напомним, гипертермия является предиктором неблагоприятного исхода заболевания [3, 4]. При этом эффект наиболее выражен у пациентов с глубоким неврологическим дефицитом. Так, на 6-е сутки именно у пациентов 2-й А группы отмечены наиболее значительное повышение уровня сознания и снижение неврологического дефицита. Данный факт можно объяснить уменьшением выраженности отека головного мозга у пациентов с тяжелой степенью заболевания. Можно предположить, что терапевтический эффект у пациентов 1-й А группы обусловлен стабилизацией зоны пенумбры.

На 20-й день от начала заболевания у пациентов 2-й А и 2-й Б групп в отличие от пациентов 1-й А и 1-й Б групп не выявлено статистически значимых различий в среднем значении степени неврологического дефицита. Это объясняется отчасти небольшой выборкой, отчасти тем, что у пациентов 2-й Б группы с наиболее глубоким неврологическим дефицитом наступил летальный исход к 20-м суткам, в то время как наиболее тяжелые пациенты 2-й А группы продолжали лечение в условиях стационара.

Целью нашего исследования являлась в том числе оценка эффективности метода КЦГ в отдаленном периоде, так как отдельные пациенты, перенесшие инфаркт мозга, погибают именно в данном периоде. Статистически значимое снижение степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина подтвердило гипотезу об эффективности метода КЦГ в комплексе со стандартной терапией. Следует отметить, что снижение данного показателя отмечалось не только за счет уменьшения числа пациентов (летальный исход), имевших 6 баллов по указанной шкале, но и вследствие увеличения доли пациентов с хорошим и удовлетворительным исходом.

## Заключение

Применение краниocereбральной гипотермии в комплексе со стандартной терапией в остром периоде инфаркта мозга позволяет снизить степень неврологического дефицита, повысить уровень сознания пациентов, уменьшить степень инвалидизации и летальность на 90-й день от начала лечения. Краниocereбральную гипотермию можно оценить как эффективный метод лечения инфаркта мозга, однако определение длительности и кратности сеансов требует персонализированного подхода на основе оценки состояния пациента и динамики его неврологического статуса. Метод можно рекомендовать для лечения инфаркта мозга в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29(12):2455-2460.
- Drury P, Levi C, McInnes E, Hardy J, Ward J, Grimshaw JM, D'Este C, Dale S, McElduff P, Cheung NW, Quinn C, Griffiths R, Evans M, Cadilhac D, Middleton S. Management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following hospital admission for acute stroke in New South Wales, Australia. *Int J Stroke*. 2014;9(1):23-31. <https://doi.org/10.1111/ijis.12194>
- Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated metaanalysis. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(6):404-408. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01326.x>
- Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke*. 1995;26(11):2040-2043.
- Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, Papavasileiou V, Petersson J, Staykov D, Thomas B, Steiner T; for the European Stroke Organisation. *European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke*. 2015. Available at: <https://eso-stroke.org>
- Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfäusler B, Rhoter J, Küppers-Tiedt L, Schneider D, Schmutzhard E. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2009;40(12):e657-e665. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.557652>
- Karaszewski B, Wardlaw JM, Marshall I, Cvoro V, Wartolowska K, Haga K, Armitage PA, Bastin ME, Dennis MS. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke. *Brain*. 2009;132(Pt4):955-964. <https://doi.org/10.1093/brain/awp010>
- Kollmar R, Schellinger PD, Steigleder T, Kohrmann M, Schwab S. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. *Stroke*. 2009;40(5):1907-1909. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.530410>
- 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*. 2001;32(11):2550-2553.
- Kammersgaard L, Rasmussen B, Jorgensen H, Reith J, Weber U, Olsen T. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: a case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(9):2251-2256.
- Per Winkel, Bath PM, Gluud C, Lindschou J, Bart van der Worp H, Macleod MR, Szabo I, Duran-Zaleski I, Swab S, and for the 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. *Trials*. 2017;18:573. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2302-z>
- Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шарнинова И.А. Терапевтическая гипотермия — метод нейропротекции при ишемическом инсульте. *ПМЖ*. 2012;20(18):893-895. [Shevelev OA, Butrov AV, Kalenova IE, Sharinova IA. Terapevticheskaya gipo-termiya — metod neiroprotektitsii pri ishemicheskom insul'te. *RMZh*. 2012;20(18):893-895. (In Russ.)].
- Каленова И.Е., Шарнинова И.А., Шевелев О.А., Бутров А.В. Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:41-45. [Kalenova IE, Sharinova IA, Shevelev OA, Butrov AV. Experience with therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;2:41-45. (In Russ.)].
- Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Мильто А.С., Шувакина Н.А. Контроль церебральной гипертермии при ишемическом инсульте. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2015;11-12:55-63. [Shevelev OA, Butrov AV, Cheboksarov DV, Khodorovich NA, Mil'to AS, Shuvakhina NA. Control of cerebral hyperthermia of ischemic brain stroke. *Vestnik nevrologii, psikhiiatrii i neirokhirurgii*. 2015; 11-12:55-63. (In Russ.)].

Поступила 28.03.2018

Принята к печати 05.09.2018