

ТЕПЛОВОЙ ГОМЕОКИНЕЗ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Кулигин А.В.¹, Лушников А.В.¹, Букин И.А.¹, Гурьянов А.М.¹, Кабанова И.А.¹, Павлов Д.А.¹, Панченко Е.И.¹, Подrezова Г.В.¹, Зеулина Е.Е.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

В обзоре речь пойдет об определении понятий, механизмах регуляции и коррекции нарушений теплового гомеокинеза у пациентов в критическом состоянии. Врачи анестезиологи-реаниматологи не уделяют должного внимания температуре тела пациентов, фиксируя ее как второстепенную информацию, что недопустимо. Целью обзора явилось формирование представления о нарушении теплового гомеокинеза у пациентов в критическом состоянии. Был проведен научный анализ высокоиндексируемых международных докладов, статей и клинических протоколов. Поиск терминов включали «лихорадка», «гипертермия», «гипотермия», «критическое состояние пациента», «отделение анестезиологии», «отделение реанимации и интенсивной терапии». Были отобраны публикации за последние 10 лет. Критерии включения: исследования, опубликованные на английском языке, изучающие связь нарушений температуры тела и тяжести состояния пациента; когортные исследования с проспективным или ретроспективным дизайном. Критерии исключения из анализа: дублирование исследований; исследования, в которых отсутствовали данные. Температура тела - наиважнейшая физическая константа у человека и один из ведущих критериев адекватности анестезиологического пособия, оценки тяжести состояния и прогноза исхода, особенно в постреанимационном периоде. Своевременная фиксация, грамотное толкование и последовательная коррекция отклонений теплового гомеокинеза врачом анестезиологом-реаниматологом у пациентов в критическом состоянии повысят качество оказания анестезиолого-реаниматологической помощи. Нарушения теплового гомеокинеза у пациентов в критическом состоянии носят поликаузальный характер. У пациентов с нарушением теплового гомеокинеза требуется проведение системного периоперационного мониторинга, своевременной, преемственной и дифференцированной диагностики и коррекции нейрогуморальных, вентиляционно-перфузионных, перфузионно-метаболических, детоксикационных, коагуляционных и иммуногенных нарушений параллельно с согреванием/охлаждением пациента. Несвоевременная диагностика и коррекция нарушений теплового гомеокинеза у пациентов в критическом состоянии неблагоприятно влияют на исход, увеличивают продолжительность пребывания пациентов в стационаре и стоимость лечения, усугубляя психологический дискомфорт пациентов.

Ключевые слова: тепловой гомеокинез, пациент в критическом состоянии.

THERMAL HOMEOKINESIS IN CRITICAL PATIENTS

Kuligin A.V.¹, Lushnikov A.V.¹, Bukin I.A.¹, Guryanov A.M.¹, Kabanova I.A.¹, Pavlov D.A.¹, Panchenko E.I.¹, Podrezova G.V.¹, Zeulina E.E.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

The review will focus on the definition of concepts, mechanisms of regulation and correction of violations of thermal homeokinesis in critically ill patients. Doctors-anesthesiologists-resuscitators do not pay due attention to the patient's body temperature, recording it as secondary information, which is unacceptable. The purpose of the review was to form an understanding of the violation of thermal homeokinesis in critically ill patients. Scientific analysis of highly indexed international reports, articles and clinical protocols. Search terms included «fever», «hyperthermia», «hypothermia», «critical patient condition», «anesthesiology unit», «intensive care unit». Publications from the last ten years were selected. Inclusion criteria: studies published in English examining the relationship between temperature abnormalities and the severity of the patient's condition; cohort studies with prospective or retrospective design. Exclusion criteria from the analysis: duplication of studies; studies that lacked data. Body temperature is the most important physical constant in humans and one of the leading criteria for the adequacy of anesthesia, assessment of the severity of the condition and prognosis of the outcome, especially in the postresuscitation period. Timely fixation, competent interpretation and sequential correction of deviations of thermal homeokinesis by an anesthesiologist-resuscitator in critically ill patients will improve the quality of anesthetic and resuscitation care. Thermal homeokinesis disorders in critically ill patients are polycasual. Patients with impaired thermal homeokinesis require systemic perioperative monitoring, timely, consistent and differentiated diagnosis and correction of neurohumoral, ventilation-perfusion, perfusion-metabolic, detoxification, coagulation and immunogenic disorders, in parallel with warming / cooling the patient. Late

diagnosis and correction of thermal homeokinesis disorders in critically ill patients adversely affect the outcome, increase the length of hospital stay and the cost of treatment, exacerbating the psychological discomfort of patients.

Keywords: thermal homeokinesis, a patient in critical condition.

Температура тела является классическим и одним из основных показателей жизненно важных функций организма, однако ее значению уделяется мало внимания по сравнению с другими физиологическими параметрами, такими как пульс, частота сердечных сокращений и дыхательных движений [1]. Это может быть связано с тем, что в отличие от других основных констант жизнедеятельности организма немногие нозологии влияют на систему термогенеза и сопровождаются нарушением теплового гомеостатизма [2]. Однако критическое состояние отличается поликаузальностью и, как правило, сопровождается нарушением теплового гомеостатизма [3]. Появление новых клинических данных в области определения, контроля и коррекции нарушений теплового гомеостатизма у пациентов в периоперационном периоде и при проведении им интенсивной терапии привело к многочисленным клиническим исследованиям с противоречивыми данными в области как контроля, так и прогностического влияния нарушений теплового гомеостатизма на тяжесть состояния пациентов и риск развития летального исхода [4]. Следовательно, обновленная информация о своевременной фиксации, толковании и коррекции отклонений теплового гомеостатизма у пациентов в критическом состоянии особенно необходима врачам анестезиологам-реаниматологам [3-5].

Целью обзора явилось формирование представления о нарушении теплового гомеостатизма у пациентов в критическом состоянии.

Был проведен научный анализ высокоиндексируемых международных докладов, статей и клинических протоколов. Поисковые термины включали «лихорадка», «гипертермия», «гипотермия», «критическое состояние пациента», «отделение анестезиологии», «отделение реанимации и интенсивной терапии». Были отобраны публикации за последние 10 лет. Дополнительные источники были выбраны из списков литературы анализируемых статей и включали наши публикации по тепловому гомеостатизму у пациентов в критическом состоянии. Обзорные статьи приводятся для предоставления дополнительной информации по аспектам, которые не входят в сферу компетенции данной статьи. Критерии включения в анализ: исследования, опубликованные на английском языке, изучающие связь нарушения температуры тела и тяжести состояния пациента; когортные исследования с проспективным или ретроспективным дизайном. Критерии исключения из анализа: дублирование исследований; исследования, в которых отсутствовали данные.

Организм человека гомойотропный, т.е. организм, имеющий постоянную температуру тела. Температура тела - одна из констант организма, однако колебания ее в высоком пределе составляют 41-42°C, при такой температуре у детей развивается коматозное состояние, а

именно нейротоксикоз, или тепловое расплавление биологических мембран, в первую очередь нейрональных. Низкий уровень температуры тела составляет $28^{\circ}\text{C} \pm 7^{\circ}\text{C}$, при этой температуре останавливается спонтанная деполяризация, а значит, все структуры со спонтанным автоматизмом, а именно синусовый и атриовентрикулярный узел, нейрональная популяция дыхательного центра прекращают свои функции. В отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) часто поступают пациенты с переохлаждением, у которых температура тела $28^{\circ}\text{C} \pm 7^{\circ}\text{C}$, и наоборот, бывает больной с сепсисом с температурой тела 41°C . Следовательно, встречаются предельные нарушения теплового гомеостазиса у пациентов, находящихся в ОРИТ и особенно в нейрореанимации, где и так много причин для нарушений механизмов регуляции теплового гомеостазиса - отек головного мозга с дислокацией и высоким внутричерепным давлением, сопровождающийся так называемой центральной температурой, при которой возникают сложности с управлением данного типа температуры тела, требующей системной интенсивной терапии [3].

Адекватная терморегуляция для обеспечения теплового гомеостазиса предполагает баланс между теплопродукцией и теплоотдачей. Последняя осуществляется путем как настройки центрального термогенеза, так и поддержания определенного температурного градиента между внутренней средой организма и периферией. Количество тепла, полученное организмом извне или отданное в окружающую среду, точно и быстро регулируется в ответ на изменяющиеся условия при участии двух типов рецепторов кожного покрова - тепловых и холодовых [2, 6, 7, 8]. При охлаждении организма повышается активность афферентных волокон от холодовых рецепторов, что стимулирует супраоптическое ядро переднего гипоталамуса; рефлекторная вазоконстрикция, в свою очередь, снижает кровоток в охлажденной коже [9]. Кроме того, снижение температуры крови по системе обратной связи воспринимается термочувствительными нейронами гипоталамуса. Через гипоталамус осуществляется ряд приспособительных реакций: немедленная, через центральную нервную систему, и отсроченная с участием нейрогуморальной системы; адаптивный поведенческий ответ; экстрапирамидная стимуляция скелетных мышц - и возникает сократительный термогенез. Указанные реакции направлены либо на увеличение теплопродукции, либо на уменьшение теплоотдачи [10].

Изменение температуры тела в сторону повышения можно классифицировать как лихорадку или гипертермию. Ряд авторов [11] считают, что лихорадка вызывается пирогенопосредованным повышением гипоталамического термостата, а гипертермия возникает в результате потери физиологического контроля над регуляцией температуры. Лихорадка у пациентов в ОРИТ может быть вызвана инфекционными и неинфекционными причинами. Первоначальный подход к интенсивной терапии лихорадочного пациента в

критическом состоянии должен включать вдумчивый анализ клинических данных для выявления вероятного источника до забора бактериологических культур, визуализационных исследований и применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. В проведенных авторами [12, 13, 14] исследованиях была установлена связь между смертностью пациентов в критическом состоянии как от высокой температуры, так и при длительной лихорадке; однако причинно-следственной связи лихорадки как посредника неблагоприятных исходов у пациентов не установлено.

Н.Т. Thompson [14] указывает, что определение понятий «лихорадка» и «гипертермия» является сложным, поскольку нет консенсуса. В процессе эволюции у млекопитающих выработалась универсальная ответная реакция на внедрение во внутреннюю среду чужеродных патогенных микроорганизмов (ксенобиотиков) - лихорадка - состояние организма, при котором центр терморегуляции стимулирует повышение температуры тела, что достигается перестройкой механизма «установочной точки» на более высокую, чем в норме, заданную температуру регуляции. Переход «установочной точки» на более высокий уровень осуществляется в результате воздействия на соответствующую группу нейронов преоптической области гипоталамуса эндогенных пирогенов - веществ, вызывающих повышение температуры тела. Эндогенными пирогенами являются пептиды: интерлейкин-1 и -6, фактор некроза опухолей, α -интерферон и др. [15]. Наличие в организме серии дублирующих эндопирогенных факторов свидетельствует о существенной роли лихорадки для организма. Этиология лихорадки и гипертермии многочисленна и поддается различным классификациям. Во время инфекции лихорадка обычно определяется как температура тела, превышающая 38,3°C [16]; в постреанимационной (после остановки сердца) интенсивной терапии пациента используется порог 37,6°C [17, 18].

Р.Т. Young и соавторы [1] считают, что гипертермия возникает из-за чрезмерного тепловыделения или недостаточной терморегуляции (например, «теплого удара» или реакции на лекарственное средство). Хотя повышение температуры тела и является перманентным явлением у пациентов ОРИТ в силу достаточно агрессивного биоценоза отделения (ESKAPE), любое повышение температуры тела пациентов должно побуждать врача анестезиолога-реаниматолога к дифференциальной диагностике и оценке. Необходимо учитывать возможность инфицирования, однако для пациентов в критическом состоянии, в частности с острыми заболеваниями головного мозга, повышение температуры тела является частым явлением даже при отсутствии инфекции. Температура тела пациентов может быть повышена из-за вводимых лекарственных средств, в частности антипсихотических, серотонинергических, симпатомиметических, ингаляционных анестетиков, холинолитиков и др. [19]. Следовательно, повышение температуры тела носит, как правило, поликаузальный

характер, и у многих пациентов, особенно после операции, конкретная причина требует системного подхода к диагностике.

Лихорадка приводит к заметному увеличению скорости реакций общего метаболизма. Лихорадка из-за сократительного термогенеза увеличивает скорость реакций общего метаболизма по сравнению с исходными уровнями в 6 раз [20]. У критических пациентов с лихорадкой при охлаждении за счет снижения сердечного выброса и минутного объема легких снижается потребление кислорода тканями примерно на 10% на каждый 1°C [21], а значит, врачу анестезиологу-реаниматологу необходимо сопоставить лихорадку со значительными метаболическими затратами с последующей эффективной коррекцией вентиляционно-перфузионных и перфузионно-метаболических отношений.

В исследовании [22] у 6514 пациентов изучена связь нарушений термогенеза с отдаленной смертностью пациентов в ОРИТ. Пациенты с температурой тела менее 36°C имели более выраженные признаки полиорганной недостаточности. При поступлении нарушение термогенеза ассоциировалось с неблагоприятным исходом, с двукратным увеличением гипертермии (смертность 12%; отношение шансов [ОШ] 1,80; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 1,43-2,26; $p < 0,001$) и повышением риска гипотермии в 4 раза (смертность 24%; ОШ 4,05; 95%-ный ДИ 3,38-4,85; $p < 0,001$) по отношению к периоперационной и долгосрочной смертности. Более того, гипотермия была опаснее, чем гипертермия, но обе были тесно связаны со смертностью пациентов в ОРИТ, особенно пациентов, поступивших с острой коронарной патологией (гипотермия: ОШ 6,12; 95%-ный ДИ 4,12-9,11; $p < 0,001$; гипертермия: ОШ 2,70; 95%-ный ДИ 1,52-4,79; $p < 0,001$). На основании результатов исследования авторы установили, что нарушение термогенеза у пациентов в критическом состоянии является независимым предиктором риска долгосрочной смертности. Следовательно, нарушение температуры тела у пациентов при поступлении в ОРИТ может не только служить параметром индивидуальной стратификации риска, но также влиять на персонифицированное организационно-тактическое и лечебно-диагностическое решение врача анестезиолога-реаниматолога об интенсивной терапии пациентов в критическом состоянии.

В исследовании, проведенном P.J. Young и соавторами [23], определялась связь лихорадки с риском смерти у пациентов, поступивших в ОРИТ с острой воспалительной эндотоксемией. У 269 078 пациентов была изучена зависимость между пиковой температурой тела в первые 24 ч после поступления в ОРИТ и внутрибольничной смертностью. В когорте пациентов, у которых при поступлении в ОРИТ отмечалась острая воспалительная эндотоксемия, скорректированный риск внутрибольничной смертности постепенно снижался с увеличением пиковой температуры. Самый низкий риск был при температуре тела 39-39,4°C (ОШ 0,56; 95%-ный ДИ 0,48-0,66). У пациентов без острой воспалительной эндотоксемии

(группа контроля) скорректированный риск смертности прогрессивно увеличивался при температуре тела выше 39,0°C (ОШ 2,07 при 40,0°C или выше; 95%-ный ДИ 1,68-2,55). Следовательно, повышение пиковой температуры тела в первые 24 ч пребывания в ОРИТ связано со снижением внутрибольничной смертности у критических пациентов с острой воспалительной эндотоксемией, что требует проведения дальнейших рандомизированных исследований с целью изучения влияния контролируемой лихорадки на смертность пациентов в исследуемой группе.

Независимо от клинической ситуации гипотермия характеризуется снижением температуры ядра тела ниже 36°C [24, 25]. Гипотермия по уровню значений температуры тела классифицируется как легкая (32-35°C), умеренная (28-32°C), тяжелая (28-20°C) и глубокая (<20°C). По причине гипотермию подразделяют на первичную и вторичную. Первичная («непреднамеренная») гипотермия развивается у пациентов под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, достаточных по интенсивности для снижения внутренней температуры тела. Вторичная - возникает как осложнение патологического процесса, заболевания или как следствие интраоперационной гипотермии. Большинство пациентов, требующих проведения общей анестезии и регионарных методов обезболивания, подвержены риску переохлаждения. Даже легкое переохлаждение может негативно повлиять на исход лечения пациента из-за снижения метаболизма в центральной нервной системе, сопровождающегося замедленным пробуждением после анестезии; нарушения клиренса в печени анестетиков и мышечных релаксантов; кардиальных осложнений в виде увеличения постнагрузки, аритмии, депрессии и инфаркта миокарда; нарушения вентиляционно-перфузионных отношений как следствия гипоксической легочной вазоконстрикции; снижения продукции углекислого газа, сопровождающегося нарушением респираторного ответа на гипоксию и гиперкапнию; выраженных нарушений коагуляции с клинически значимой кровоточивостью и повышенной потребностью в гемотрансфузии; снижения фагоцитарной активности гранулоцитов и как итог - нарушения заживления ран, развития раневых инфекций и пролежней. При этом гипотермия все чаще используется для предотвращения или смягчения различных типов неврологических осложнений. В свою очередь, системный контроль лихорадки становится все более приемлемой целью интенсивной терапии пациентов в ОРИТ. Однако эффективный контроль лихорадки и индуцирование переохлаждения создают особые проблемы для пациентов и персонала ОРИТ [26, 27].

К.В. Laurland и соавторы [28] изучали изменения температуры у пациентов, находящихся в ОРИТ менее 24 ч. В наблюдение вошли 10 962 пациента, которые были рандомизированы как нехирургические 8237 (75%) и хирургические (после оперативных вмешательств) - экстренные хирургические операции выполнены у 1507 (14%), плановые - у

1218 (11%). На момент поступления в ОРИТ 1046 (10%) пациентов имели легкую (32,0-35,0°C), 541 (5%) - умеренную (28-32°C) и 72 (1%) - тяжелую гипотермию (<28°C). У 2264 (21%) пациентов температура тела была 38,3-39,4°C, а у 559 (5%) фиксировалась высокая температура (>39,5°C). Нормотермия присутствовала у 6 133 (55%), а аномалии смешанной лихорадки/гипотермии в целом наблюдались у 347 (3%) пациентов. У нехирургических пациентов была самая высокая частота случаев лихорадки, тогда как гипотермия чаще встречалась у хирургических пациентов. Общая летальность в ОРИТ составила 1944 из 10 962 (18%) и 828 из 6133 (14%) для нормотермии, 235 из 1046 (22%) для легкой, 205 из 541 (38%) для умеренной, 43 из 72 (60%) для тяжелой гипотермии, 412 из 2264 (18%) для лихорадки, 117 из 559 (21%) для высокой температуры и 104 из 347 (30%) для пациентов со смешанными показателями температуры тела. По данным логистической регрессии лихорадка при поступлении пациентов в ОРИТ не была связана со значительным повышением риска смерти. Однако гипотермия была важным независимым предиктором смерти у хирургических пациентов.

Таким образом, температура тела находится под жестким контролем системы термогенеза. На механизмы терморегуляции влияют общая анестезия и регионарные методы обезболивания. По данным ряда авторов [23, 29, 30], создание пациенту легкой гипотермии во время анестезиологического пособия при оперативном вмешательстве способствует защите головного мозга от сочетанной гипоксии. Однако риск развития патофизиологических нарушений и послеоперационной мышечной дрожи при гипотермии обязывает врача анестезиолога-реаниматолога быть готовым к их предупреждению и своевременной коррекции. Поддержание температуры в операционной не менее 21°C для взрослых и не менее 24°C для детей, активное предварительное согревание пациента до операции и интраоперационно с помощью конвекционной системы обогрева; согревание вводимых инфузионно-трансфузионных сред; непрерывное отслеживание центральной температуры тела пациента способствуют предупреждению непреднамеренной периоперационной гипотермии как потенциального источника тяжелых осложнений со стороны жизненно важных систем организма. Контроль за нарушением и своевременная коррекция нарушений теплового гомеостазиса не должны ограничиваться только периоперационным периодом, что должно быть регламентировано в клинических рекомендациях по ведению пациентов с нарушением теплового гомеостазиса в отделении анестезиологии и ОРИТ.

Заключение. Нарушения теплового гомеостазиса у пациентов в критическом состоянии носят поликаузальный характер. Под влиянием факторов, влияющих на тепловой гомеостазис, развивается каскад сложнейших патофизиологических нарушений, которые являются потенциально обратимыми. У пациентов с нарушением теплового гомеостазиса требуется

проведение системного периоперационного мониторинга, своевременной, преемственной и дифференциальной диагностики, коррекции нейрогуморальных, вентиляционно-перфузионных, перфузионно-метаболических, детоксикационных, коагуляционных и иммуногенных нарушений параллельно с согреванием/охлаждением пациента. Несвоевременная диагностика и коррекция нарушений теплового гомеостатического у пациентов в критическом состоянии неблагоприятно влияют на исход, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре и стоимость лечения, усугубляют психологический дискомфорт пациентов.

Список литературы

1. Young P.J., Nielsen N., Saxena M. Fever control. *Intensive Care Med.* 2017. vol. 44. P. 227-230.
2. Guyton A., Hall J. Body temperature, temperature regulation and fever. in: Guyton A.C.H.J. *Textbook of Medical Physiology.* 12th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania. 2011. P. 822-833.
3. Садчиков Д.В., Кулигин А.В., Зеулина Е.Е. Функциональный системный подход к больному в критическом состоянии: учебное пособие. Саратов: Изд. центр Саратов. гос. мед. ун-та, 2021. 445 с.
4. Попугаев К.А., Солодов А.А., Суряхин В.С., Тюрин И.Н., Петриков С.С. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы // *Анестезиология и реаниматология.* 2019. № 3. С. 43-55.
5. Nakajima Y. Controversies in the temperature management of critically ill patients. *J. Anesth.* 2016. vol. 30. P. 873-883.
6. Sessler D.I. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* 2008. vol. 109. P. 318-338.
7. Hernandez M., Cutter T.W., Apfelbaum J.L. Hypothermia and Hyperthermia in the Ambulatory Surgical Patient. *Clin. Plastic Surg.* 2013. vol. 40. P. 429-438.
8. Sund Levander M., Grodzinsky E. Variation in normal ear temperature. *Am. J. Med. Sci.* 2017. vol. 354. no. 4. P. 370-378.
9. Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008. vol. 22. no. 4. P. 627-644.
10. Niven D.J., Laupland K.B. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Critical Care.* 2016. vol. 20. P. 247.
11. Grodzinsky E., Sund Levander M. Clinical Implications. *Understanding Fever and Body Temperature. A Cross-disciplinary Approach to Clinical Practice.* 2019. P. 129-159.

12. Dallimore J., Ebmeier S., Thayabaran D., Bellomo R., Bernard G., Schortgen F., Saxena M., Beasley R., Weatherall M., Young P. Effect of active temperature management on mortality in intensive care unit patients. *Crit. Care Resusc.* 2018. vol. 20. P. 150-163.
13. Doyle J.F., Schortgen F. Should we treat pyrexia? And how do we do it? *Critical Care.* 2016. vol. 20. P. 303.
14. Thompson H.J. Fever: a concept analysis. *J. Adv Nurs.* 2005. vol. 51. no. 5. P. 484-492.
15. Heled Y., Fleischmann C., Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2013. vol. 24. P. 85-96.
16. Rehman T., deBoisblanc B.P. Persistent Fever in the ICU. *Chest.* 2014. vol. 145. no. 1. P. 158-165.
17. Madden L.K., Hill M., May T.L., Human T., Guanci M.M., Jacobi J., Moreda M.V., Badjatia N. The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care.* 2017. vol. 27. P. 468-487.
18. Lu S.H., Leasure A.R., Dai Y.T. A systematic review of body temperature variations in older people. *J. Clin. Nurs.* 2010. vol. 19. no. 1-2. P. 4-16.
19. Niven D.J., Stelfox H.T., Laupland K.B. Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: a systematic review and metaanalysis. *J. Crit. Care.* 2013. vol. 28. P. 303-310.
20. Golding R., Taylor D., Gardner H., Wilkinson J.N. Targeted temperature management in intensive care-do we let nature take its course? *JICS.* 2016. vol. 17. P. 154-159.
21. Young P.J., Saxena M., Beasley R., Bellomo R., Pilcher D., Finfer S., Harrison D., Myburgh J., Rowan K. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med.* 2012. vol. 38. P. 437-444.
22. Erkens R., Wernly B., Masyuk M., Muessig J.M., Franz M., Schulze P.C., Lichtenauer M., Kelm M., Jung C. Admission Body Temperature in Critically Ill Patients as an Independent Risk Predictor for Overall Outcome. *Med. Princ. Pract.* 2020. vol. 29. no. 4. P. 389-395.
23. Young P.J., Saxena M. Fever management in intensive care patients with infections. *Crit. Care.* 2014. vol. 18. no. 2. P. 206.
24. Niven D.J., Gaudet J.E., Laupland K.B., Mrklas K.J., Roberts D.J., Stelfox H.T. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015. vol. 163. no. 10. P. 768-777.
25. Niven D., Laupland K., Tabah A., Vesin A., Rello J., Koulenti D., Dimopoulos G., de Waele J., Timsit J.F. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EURO-BACT Investigators Survey. *Crit Care.* 2013. vol. 17. no. 6. P. 289.
26. Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* 2009.

vol. 37 no. 3. P. 1101-1120.

27. Young P.J., Bellomo R., Bernard G.R., Niven D.J., Schortgen F., Saxena M., Beasley R., Weatherall M. Fever control in critically ill adults. An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2019. vol. 45. P. 468-476.

28. Laupland K.B., Zahar J.R., Adrie C., Schwebel C., Goldgran-Toledano D., Azoulay E., Garrouste-Orgeas M., Cohen Y., Jamali S., Souweine B., Darmon M., Timsit J.F. Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness. *Crit Care Med.* 2012. vol. 40. P. 145-151.

29. Young P.J., Bailey M.J., Bass F., Beasley R.W., Freebairn R.C, Hammond N.E., Haren F.M.P., Harward M.L, Henderson S.J., Mackle D.M., McArthur C.J., McGuinness Sh.P., Myburgh J.A., Saxena M.K., Turner A.M., Webb S.A.R., Bellomo R. Randomised evaluation of active control of temperature versus ordinary temperature management (REACTOR) trial. *Intensive Care Med.* 2019. vol. 45. P. 1382-1391.

30. Ibrahim A., Kuci S., Bejko E., Llazo S., Burimi J., Bulku E., Prifti E., Kaçani A. Management Strategy of Hyperthermic State in Critically Ill Patient. *Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2018. vol. 2. no. 2. P. 182-188.