



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-581>
УДК 616.127-005.8:615.832.9.036

Роль терапевтической гипотермии в снижении реперфузионного повреждения у пациентов со STEMI: нарративный обзор

Ю.И. Богданов, А.Е. Баев, В.В. Рябов, С.Е. Пекарский, Е.С. Гергерт,
Р.М. Громовой, М.Г. Тарасов, С.М. Султанов, И.В. Суслов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Несмотря на своевременную реперфузию, 7–10% пациентов с инфарктом миокарда умирают во время госпитализации, и у 23% выживших развивается сердечная недостаточность в течение одного года. Реперфузионное повреждение в большой степени ответственно за финальный размер инфаркта. Несмотря на прогресс в реваскуляризации миокарда, профилактика и лечение реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда не является успешной в клинической практике. Гипотермия может уменьшить реперфузионное повреждение, тем самым улучшить выживаемость и снизить количество осложнений при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова:	реперфузионное повреждение; инфаркт миокарда; гипотермия; первичное чрескожное коронарное вмешательство; тромбоаспирация.
Финансирование:	авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Для цитирования:	Богданов Ю.И., Баев А.Е., Рябов В.В., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Громовой Р.М., Тарасов М.Г., Султанов С.М., Суслов И.В. Роль терапевтической гипотермии в снижении реперфузионного повреждения у пациентов со STEMI. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):19–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-581 .

The role of therapeutic hypothermia in reducing of the reperfusion injury in patients with STEMI: narrative review

Yury I. Bogdanov, Andrey E. Baev, Vyacheslav V. Ryabov, Stanislav E.
Pekarsky, Egor S. Gergert, Roman M. Gromovoy, Mikhail G. Tarasov, Syrgak M.
Sultanov, Ivan V. Suslov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Despite timely coronary reperfusion, about 7% of patients with acute myocardial infarction die during hospitalization and around 23% survivors develop heart failure within one year. Reperfusion injury is largely responsible for the final infarct size. Although, there is some progress in myocardial revascularization, prevention and treatment of the reperfusion injury in myocardial infarction patients is not successful enough in clinical practice. Hypothermia can reduce reperfusion injury and improve survival and reduce the number of complications in patients with myocardial infarction.

✉ Богданов Юрий Игоревич, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Keywords:	reperfusion injury; myocardial infarction; hypothermia; primary percutaneous coronary intervention; thrombus aspiration.
Funding:	authors have no financial interest in any mentioned materials or methods.
For citation:	Bogdanov Yu.I., Baev A.E., Ryabov V.V., Pekarsky S.E., Gergert E.S., Gromovoy R.M., Tarasov M.G., Sultanov S.M., Suslov I.V. The role of therapeutic hypothermia in reducing of the reperfusion injury in patients with STEMI. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):19–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-581 .

Введение

Влияние температуры на биологию человека широко изучалось, и в ряде экспериментальных исследований показано, что снижение температуры тела способно защитить ткани от повреждений [1–3]. Чтобы воспользоваться этим защитным эффектом, была разработана и апробирована на пациентах с различными заболеваниями концепция терапевтической гипотермии (ТГ). Были предложены различные уровни гипотермии, включая легкую (32–35 °C), умеренную (28–32 °C), тяжелую (20–28 °C) и глубокую (< 20 °C) [4].

Клиническое применение ТГ при острых заболеваниях в основном ограничивается легкой и умеренной гипотермией из-за технических сложностей и повышенного риска развития аритмий в более низком диапазоне температур. Между тем более глубокая ТГ применялась для защиты органов во время остановки кровообращения при операциях на сердце и аорте [5]. Успешная демонстрация ограничения травм в экспериментальных исследованиях и ранних клинических испытаниях [6] побудила исследователей использовать ТГ также для лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ). Тем не менее большая часть текущих клинических данных о роли ТГ в защите органов была получена из исследований, посвященных неврологическим повреждениям; исследования же, посвященные ишемическому повреждению миокарда, остаются ограниченными. В то время как реперфузия уже применялась для защиты мозга пациентов после реанимации, уникальность пациентов с ИМнСТ заключается в том, что гипотермия может быть применена до реперфузии ишемизированного миокарда.

Появление новых устройств и методов, позволяющих быстро охлаждать сердце, открывает двери для дискуссии о том, следует ли отдавать приоритет достижению целевой температуры или более быстрой реперфузии. В этом обзоре обобщаются текущие знания о влиянии ТГ на сердце, обсуждается ее потенциальная польза для лечения пациентов с ИМнСТ.

Нарушения ритма, связанные с терапевтической гипотермией

Снижение частоты сердечных сокращений является наиболее часто сообщаемым электрофизиологическим изменением, связанным с ТГ как в нормальном, так и в ишемизированном сердце [7]. В дополнение к урежению ритма скорость проведения по предсердиям и желудочкам, по-видимому, снижается при гипотермии, что выражается в удлинении интервалов PR, QRS и QT [8]. Хотя не известно, действительно ли более низкая частота сердечных сокращений в этом исследовании способствовала хорошему исходу, или это просто отражало меньшее повреждение миокарда.

Зубец J является характерным изменением электрокардиограммы (ЭКГ), обнаруживаемым у некоторых па-

циентов при гипотермии. До 30% пациентов после внебольничной остановки сердца имели зубцы J во время ТГ. Было обнаружено, что их распространенность выше у пациентов с ИМнСТ [9]. При случайной гипотермии волна J чаще наблюдалась у пациентов с более низкой температурой тела [10], что свидетельствует о температурно-зависимом увеличении ее появления.

Интересно, что также наблюдалась обратная корреляция между температурой и размером волны J. Эти изменения ЭКГ иногда напоминают таковые при ИМнСТ. Фактически C.L. Rolfast и соавт. [9] сообщили об изменениях сегмента ST во время ТГ у некоторых пациентов с внебольничной остановкой сердца, у которых отсутствовала окклюзия коронарных артерий, что было подтверждено коронарографией.

Потенциальное увеличение частоты предсердных и желудочковых аритмий было проблемой для применения ТГ у пациентов с ИМнСТ. В пилотном исследовании COOL AMI EU, в котором использовался эндоваскулярный метод охлаждения, частота фибрилляции предсердий была выше в группе ТГ (32%) по сравнению с контрольной группой (8%, $p = 0,07$) [11]. Используя свиней, M. Manninger и соавт. обнаружили, что ТГ удлиняет эффективный предсердный рефрактерный период при 33 °C, что сопровождается усилением фибрилляции предсердий, индуцированной кардиостимуляцией. Однако уровень калия в сыворотке снижался во время гипотермии в этом исследовании, что свидетельствует о потенциальном влиянии дисрегуляции электролитов [12].

Напротив, в ретроспективном анализе исследования TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT (TTM) ТГ не была связана с частотой фибрилляции предсердий у пациентов с впервые возникшим ИМнСТ [13]. Комбинированный анализ исследований RAPID MI-ICE и CHILL-MI также не выявил различий в частоте возникновения фибрилляции предсердий. В пределах температурного диапазона, используемого в исследованиях гипотермии при ИМнСТ, не было зарегистрировано значительного увеличения частоты желудочковых аритмий [11], что согласуется с исследованиями на животных [14]. В совокупности легкая ТГ, по-видимому, не приводит к значительному увеличению частоты аритмий у пациентов с ИМнСТ в целом, что может наблюдаться в субпопуляции пациентов, более склонных к развитию аритмий, таких как пациенты с электролитными нарушениями. Поскольку гипотермия может нарушить регуляцию электролитного баланса за счет сдвига объема жидкости и снижения почечной экскреции [15], очень важен тщательный мониторинг электролитов.

Влияние гипотермии на функцию сердца

Несколько исследований *ex vivo* воспроизводимо показали, что гипотермия повышала сократительную способность сердца на здоровом сердце [16]. Однако несмотря

на повышение сократимости, потребление кислорода миокардом оставалось одинаковым и поэтому считалось, что гипотермия улучшает энергетическую эффективность миокарда [16]. Увеличение сократимости сопровождалось удлинением систолического времени [16], что приводило к задержке достижения конечной систолы во время фазы изгнания из желудочков. Из-за продолжительной систолы систолические функциональные параметры, которые включают компонент времени (например, максимальное dP/dt , скорость тканевого доплера), не обязательно указывают на улучшение, тогда как независимые от времени параметры сократимости (E_{max} или наклон отношения конечного систолического давления к объему в целом) показали увеличение [7, 16]. Имеются некоторые противоречивые результаты исследований *in vivo*, демонстрирующие снижение ударного объема или сердечного выброса [17], но это, вероятно, было связано со сложными биологическими взаимодействиями, такими как нейромодуляция [18] и изменение сосудистого сопротивления [19].

Как обсуждалось выше, частота сердечных сокращений замедляется при ТГ и помогает компенсировать сокращение времени диастолы, связанное с удлинением систолы. Но даже при более низкой частоте сердечных сокращений диастолические функциональные параметры обычно нарушаются в условиях гипотермии. Как активная релаксация, так и жесткость левого желудочка, оцениваемая по конечному диастолическому давлению в левом желудочке, могут нарушаться при охлаждении [7]. Жесткость миокарда, связанная с более низкой температурой миокарда, может быть причиной увеличения конечно-систолической и конечно-диастолической эластичности. В то же время увеличение частоты сердечных сокращений с помощью электрокардиостимуляции ухудшает систолическую функцию, а также диастолическую дисфункцию. Эти результаты свидетельствуют о механистической важности удлиненной систолы для поддержания систолической функции.

Имеются ограниченные данные о влиянии гипотермии на сердечную функцию при ишемии миокарда, но они свидетельствуют о том, что функциональные изменения в ответ на гипотермию в целом сходны с таковыми в нормальном сердце [20]. Интересно, что некоторые предыдущие исследования до эпохи реперфузии показали, что функция миокарда (сердечный выброс и работа левого желудочка) была лучше у животных, получавших гипотермию, после согревания по сравнению с нормотермическими животными, несмотря на отсутствие реперфузии [17]. Остается неясным, улучшают ли гипотермия и согревание сердечную функцию без коронарной реперфузии, как предполагали эти авторы, или это связано с вызванной согреванием вазодилатацией. В любом случае необходимы дополнительные данные о согревании после реперфузии, чтобы разработать соответствующие стратегии выхода при сердечной ТГ.

Таким образом, ТГ, по-видимому, оказывает положительное или, по крайней мере, нейтральное влияние на сократительную способность, но отрицательно влияет на диастолическую функцию. Тем не менее исследования, в которых изучалось влияние ТГ на функцию сердца *in vivo*, ограничены, и данные не всегда согласуются с результатами *ex vivo*. Вероятно, это связано с разницей в экспериментальных условиях, включая метод и скорость охлаждения, виды животных, анестезию и средства функциональной оценки.

Механизмы уменьшения инфаркта

Большой объем данных о защитных механизмах, связанных с гипотермией, получен в результате исследований нейронов или остановившегося сердца человека при гораздо более низких температурах. В ограниченных исследованиях изучалась защита, опосредованная легкой гипотермией, в условиях ишемии миокарда [21]. В имеющихся исследованиях сообщается о сходных механизмах в ишемизированном миокарде с теми, которые были обнаружены в исследованиях нейронов для предотвращения постреперфузионного повреждения [4]. Тем не менее ТГ можно применять до реперфузии при ИМнСТ, и она может давать дополнительную пользу, облегчая ишемию перед реперфузией, а также уменьшая реперфузионное повреждение на ранней фазе реперфузии. Далее обсуждаются возможные механизмы уменьшения размера инфаркта с помощью ТГ.

Как обсуждалось выше, ожидается, что сократительная способность сердца будет сохранена при легкой степени ТГ, тогда как энергетическая эффективность миокарда улучшится. ТГ также снижает частоту сердечных сокращений. Ожидается, что это уменьшит потребление кислорода миокардом, связанное с насосной функцией, и снизит прогрессирование ишемии. ТГ также может влиять на метаболизм сердца. Метаболизм всего тела и потребление кислорода существенно снижаются при снижении температуры [22].

Связь между температурой и потреблением кислорода, вероятно, нелинейная, с более выраженным снижением потребления кислорода в первые несколько градусов ниже нормальной температуры [23]. Ожидается, что ишемизированный миокард также следует этой взаимосвязи, и, таким образом, потребность в кислороде, а также тканевой метаболизм, вероятно, подавляются сразу после индукции ТГ. В сердце кролика начало эпикардального охлаждения перед инфарктом миокарда сохраняло тканевой аденозинтрифосфат (АТФ) и гликоген в ишемизированном миокарде через 20 мин после инфаркта миокарда [21].

Снижение метаболизма также облегчило бы клеточный ацидоз, который может вызвать гибель клеток. Тем не менее остается неясным, принесет ли и в какой степени снижение метаболизма и потребления кислорода пользу уже ишемизированному миокарду, поскольку запасы энергии, вероятно, истощаются к моменту начала ТГ, если не индцировать гипотермию сразу после начала ишемического события. Используя изолированное сердце собаки, R.N. Jones и соавт. [24] сообщили, что, несмотря на 50% снижение как утилизации АТФ, так и анаэробного гликолитического производства АТФ, энергетическую депривацию нельзя было предотвратить, и все сердца приводили к ригидным контрактурам, хотя и с некоторой задержкой в сердцах, получавших гипотермию.

Таким образом, представляется убедительным, что в защите миокарда при ишемии и реперфузионных процессах важную роль играют и другие механизмы, помимо простого снижения энергозатрат. При этом замедление использования энергии может иметь большие преимущества для пациентов с обильным коллатеральным кровоснабжением ишемизированного миокарда, пациентов с частично rekanализованными коронарными артериями или пациентов, поступивших в больницу в ранние сроки после начала ишемии.

Уменьшение реперфузионного повреждения

Согласно оценкам, реперфузионное повреждение вызывает около 50% общего повреждения миокарда при инфаркте миокарда [25]. Различные механизмы способствуют реперфузионному повреждению, и гипотермия, по-видимому, ингибирует многие из этих патологических процессов на клеточном уровне [15]. Например, было показано, что ТГ снижает клеточную кальциевую нагрузку после реперфузии [26], что вызывает некроз клеток за счет открытия переходных пор митохондриальной проницаемости. Ингибирование апоптоза, опосредованное гипотермией, было показано во многих исследованиях повреждения нейронов [27], но данные о повреждении миокарда, вызванном реперфузией, остаются недостаточными. Исследования *in vitro* с использованием клеточных линий кардиомиоцитов показывают, что ТГ подавляет апоптоз этих клеток при реперфузии после кислородно-энергетической депривации [28]. Используя изолированное сердце кролика, X.H. Ning и соавт. [29] сообщили о снижении апоптоза в сердцах, поддерживающих температуру 30 °C во время ишемии, по сравнению с сердцами, поддерживающими температуру 34 °C, но, к сожалению, это исследование не включало параметры при более высоких температурах.

При реперфузии быстро увеличивается количество свободных радикалов кислорода, что вызывает окислительный стресс в тканях, который ингибируется ТГ как в сердце, так и в нейронах. Кроме того, поддержание целостности клеточной мембраны с помощью гипотермии может предотвратить клеточный отек. Это подтверждается исследованием, в котором сообщалось об уменьшении отека миокарда после ТГ, что было обнаружено с помощью магнитно-резонансной томографии на модели реперфузии у свиней. Сообщалось также, что гипотермия подавляет постишемическое воспаление за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов и местной активации иммунных клеток [30].

Интересно, что несколько сообщений указывают на то, что гипотермия, начатая после реперфузии, не уменьшает размер инфаркта, в то время как ее инициация перед реперфузией уменьшает размер инфаркта, даже если она отсрочена от начала ишемического события [31]. Эти результаты свидетельствуют о том, что гипотермия может подготовить сердце к реперфузионному повреждению. Это может быть уникальной особенностью гипотермии, которая позволяет изменить свойства ишемической стенки миокарда, т. е. температуры, посредством эндокардиальной передачи в отсутствие коронарной реканализации, что невозможно при фармакологических подходах. Однако остается неясным, какие механизмы лежат в основе этого защитного эффекта preconditionирования, поскольку в большинстве предыдущих сообщений изучались молекулярные изменения миокарда после реперфузии.

Гипотермия при кардиогенном шоке

Как обсуждалось выше, умеренная ТГ увеличивает сократительную способность сердца. Вазоконстрикция периферических сосудов увеличивает системное сосудистое сопротивление [19] и повышает артериальное давление. Кроме того, системная гипотермия снижает метаболические потребности всего организма [32], что улучшает снабжение внутренних органов. Следовательно, гипотермия теоретически может быть подходящей

терапией кардиогенного шока. Клинические исследования пациентов с кардиогенным шоком после операции на сердце показали увеличение венозной сатурации кислорода при гипотермии, что указывает на улучшение снабжения кислородом всего организма [7]. Между тем ретроспективный анализ исследования ТТМ показал, что пациенты, которым требовались высокие дозы вазопрессоров, чаще встречались в группе целевой температуры 33 °C, чем в группе температуры 36 °C [33]. Остается неясным, характерно ли это для пациентов с кардиогенным шоком.

В недавнем рандомизированном исследовании с участием 40 пациентов с кардиогенным шоком гипотермия не улучшила клинический исход [34]. Поскольку только около половины пациентов имели кардиогенный шок, связанный с ИМnST, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, является ли гипотермия безопасной и эффективной при лечении кардиогенного шока, связанного с ИМnST.

Клинические исследования по гипотермии

Подобно доклиническим исследованиям, различные подходы и устройства использовались для контролируемого и эффективного охлаждения пациентов в клинических испытаниях, направленных на пациентов с ИМnST [11]. Идеальным методом охлаждения у больных с ИМnST был бы тот, который предлагает быстрое охлаждение с возможностью контролировать температуру тела в течение всего периода управления температурой, от начала до фазы согревания. Идеальный метод также должен быть минимально инвазивным и простым в применении, при необходимости в машине скорой помощи и без значительных побочных эффектов. Дрожь в ответ на охлаждение у бодрствующих пациентов является еще одним фактором, требующим внимания, поскольку он может значительно увеличить потребность организма в кислороде и замедлить скорость охлаждения. Противодействие нагреванию кожи во время ТГ, по-видимому, эффективно для уменьшения озноба, что, очевидно, недоступно для методов поверхностного охлаждения и требует введения препаратов против озноба.

H.Q. Lu и соавт. [35] использовали поверхностное охлаждение и сообщили, что целевая температура 34 °C может быть достигнута в среднем за 79 мин. Хотя в ходе испытания не было обнаружено проблем с безопасностью, никаких последующих исследований не проводилось, вероятно, из-за достижений в технологии охлаждения, которые обеспечивали гораздо более быстрое охлаждение. Перитонеальное охлаждение было протестировано у 54 пациентов с ИМnST, которые были рандомизированы в группу гипотермии ($n = 28$) и группу контроля ($n = 26$). Исследование показало, что перитонеальное охлаждение обеспечивает быстрое охлаждение пациентов. Тем не менее размер инфаркта не уменьшился, хотя были отмечены некоторые опасения, связанные с повышением безопасности. Интракоронарная гипотермия – еще один инвазивный подход, который показал свою эффективность в быстром и локальном снижении температуры миокарда.

В недавнем исследовании, проведенном в Европе, 10 пациентов лечили интракоронарной гипотермией путем введения физиологического раствора комнатной температуры через просвет коронарного баллонного катетера с последующей инъекцией физиологического раствора

4 °C после реперфузии [36]. Авторы сообщили об аритмических событиях у пациентов с нижней локализацией инфаркта миокарда, но не с передним, сделав вывод, что это было безопасно и выполнимо у пациентов с передним инфарктом миокарда. В настоящее время в Европе осуществляется набор пациентов для последующих рандомизированных исследований (ожидаемый набор 200 пациентов).

Эндоваскулярное охлаждение было наиболее популярным методом в прошлых исследованиях по IMnST, вероятно, из-за его относительно быстрого охлаждения, возможного применения и отсутствия необходимости значительного количества жидкости. В некоторых из этих испытаний изучалась воспроизводимость и безопасность [37], которые были успешно подтверждены, но ни одно из последующих испытаний эффективности не смогло достичь первичных конечных точек эффективности [11].

Совсем недавно M. Dae и соавт. [38] объединили данные 6 предыдущих рандомизированных клинических исследований, в которых использовался эндоваскулярный метод охлаждения, и проанализировали размер инфаркта через 1 мес. в индивидуальном порядке. В анализ были включены 629 пациентов. Исследование показало, что у пациентов с передним инфарктом миокарда, которые были охлаждены до температуры ниже 35 °C во время реперфузии, действительно наблюдалось уменьшение размера инфаркта по сравнению с контрольной группой, в то время как в других популяциях пациентов уменьшение размера инфаркта не отмечалось. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что необходимо быстрое охлаждение до температуры ниже 35 °C, а больные с более обширным инфарктом миокарда получают наибольшую пользу от ТГ. Если 35 °C является пороговой температурой для ингибирования реперфузионного повреждения, некоторым пациентам может потребоваться дополнительное время для достижения этой точки перед реперфузией. Имеющихся данных недостаточно, чтобы определить, дает ли отсрочка реперфузии на короткий период для достижения целевой температуры ниже 35 °C большую пользу, чем немедленная реперфузия.

Потенциальные причины отсутствия эффективности в клинических исследованиях

Хотя ожидается, что температура крови будет коррелировать с температурой сердца, прямой мониторинг ишемической температуры миокарда при IMnST является сложной задачей. Более того, скорость охлаждения сердца и других органов варьируется в зависимости от используемого метода. Таким образом, неубедительные результаты в вышеописанных исследованиях могут быть связаны с недостаточным снижением температуры ишемизированного миокарда в отличие от сообщаемой измеренной температуры. В отличие от экспериментов на животных измерение размера инфаркта у людей зависит от методов визуализации, и эти косвенные измерения размера инфаркта могут быть источником ошибок измерения, которые могут повлиять на результаты.

Кроме того, у некоторых пациентов с IMnST уже может быть реперфузия во время выполнения первой инъекции контрастного вещества [39]. На основании доклинических исследований и недавнего отчета M. Dae и соавт. [38] эти пациенты могут не получить пользы от ТГ, поскольку реперфузия уже произошла. Известно, что эффективность некоторых лекарств снижается при низ-

кой температуре, и эти лекарственные взаимодействия требуют особого внимания [15]. Существует вероятность того, что ТГ может иметь синергичный эффект в сочетании с другими видами терапии, направленными на уменьшение инфаркта миокарда, и эта область остается в значительной степени малоизученной.

В другом исследовании COOL-AMI быстрое внутрисосудистое охлаждение пациентов со STEMI при первичном чрескожном вмешательстве было ассоциировано с увеличением числа неблагоприятных событий по сравнению со стандартным лечением. Исследование было прекращено досрочно из-за логистических задержек, приведших к удлинению времени ишемии в исследуемой группе пациентов. Планировалось рандомизировать 500 пациентов с передним STEMI, госпитализируемых в течение 4,5 ч от начала симптомов в 22 центрах Европы, но набор был прекращен после включения 111 пациентов между апрелем 2017 г. и августом 2018 г. Оказалось, что первичная конечная точка в виде больших неблагоприятных сосудистых событий была значительно выше в группе охлаждения (8,6% по сравнению с 1,9%). Также в исследуемой группе была выше частота развития кардиогенного шока и пароксизмов фибрилляции предсердий. Общая частота развития неблагоприятных событий в группе охлаждения была значимо выше и составила 31% по сравнению с 7,5% в контрольной группе. Авторы заключили, что гипотермия в добавление к первичному чрескожному вмешательству при STEMI остается экспериментальной.

Подчеркнем, что в данном исследовании проводилась системная гипотермия с помощью системы ZOLL Proteus, состоящей из теплообменного катетера, теплообменной кассеты, температурного датчика и консоли управления. Система предназначена для достижения и поддержания температуры тела в пределах 32–37 °C. Гипотермия достигалась путем заведения теплообменного катетера в нижнюю полую вену доступом через бедренную вену. Охлажденный до целевой температуры раствор непрерывно циркулировал в катетере, тем самым охлаждая кровь, омывающую катетер, без прямого попадания охлаждающего раствора в кровоток [40].

Ближайшие перспективы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ТГ может уменьшать ишемическое повреждение миокарда у людей. Тем не менее рандомизированные клинические исследования еще не показали обнадеживающих результатов. По сравнению с большим количеством исследований, посвященных ТГ при постреанимационных повреждениях головного мозга или защите миокарда при хирургических вмешательствах, исследований по облегчению реперфузионного повреждения миокарда проводится гораздо меньше.

Остается много вопросов, на которые можно дать лишь расплывчатые ответы относительно оптимальной целевой температуры для применения IMnST, метода оптимальной ТГ, необходимости достижения целевой температуры перед реперфузией, оптимальной продолжительности гипотермии, механизмов защиты миокарда, оптимальной целевой популяции пациентов, оптимального протокола для согревания.

Появление новых устройств, обеспечивающих более быстрое охлаждение, может помочь ответить на некоторые из этих вопросов и привести к положительным

результатам в предстоящих клинических испытаниях. В настоящее время продолжается набор пациентов в многоцентровое рандомизированное исследование EURO ICE по изучению эффективности интракоронарной гипо-

термии в клинической практике. Возможно, это исследование позволит ответить на вопрос о целесообразности применения гипотермии при остром инфаркте миокарда в реальной клинической практике.

Литература / References

- Delbridge M.S., Shrestha B.M., Raftery A.T., El Nahas A.M., Haylor J.L. The effect of body temperature in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Transplant. Proc.* 2007;39(10):2983–2985. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.04.028.
- Zager R.A., Gmur D.J., Bredl C.R., Eng M.J. Degree and time sequence of hypothermic protection against experimental ischemic acute renal failure. *Circ. Res.* 1989;65(5):1263–1269. DOI: 10.1161/01.res.65.5.1263.
- Kuboyama K., Safar P., Radovsky A., Tisherman S.A., Stezoski S.W., Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.* 1993;21(9):1348–1358. DOI: 10.1097/00003246-199309000-00019.
- Tissier R., Chenoune M., Ghaleb B., Cohen M.V., Downey J.M., Berdeaux A. The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovasc. Res.* 2010;88(3):406–414. DOI: 10.1093/cvr/cvq227.
- Engelman R., Baker R.A., Likosky D.S., Grigore A., Dickinson T.A., Shore-Lesserson L. et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: clinical practice guidelines for cardiopulmonary bypass –temperature management during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015;29(4):1104–1113. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.07.011.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(8):549–556. DOI: 10.1056/NEJMoa012689.
- Post H., Schmitto J.D., Steendijk P., Christoph J., Holland R., Wachter R. et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2010;199(1):43–52. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02083.x.
- Ujhelyi M.R., Sims J.J., Dubin S.A., Vender J., Miller A.W. Defibrillation energy requirements and electrical heterogeneity during total body hypothermia. *Crit. Care Med.* 2001;29(5):1006–1011. DOI: 10.1097/00003246-200105000-00025.
- Rolfast C.L., Lust E.J., de Cock C.C. Electrocardiographic changes in therapeutic hypothermia. *Crit. Care.* 2012;16:R100. DOI: 10.1186/cc11369.
- Rankin A.C., Rae A.P. Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1984;289(6449):874–877. DOI: 10.1136/bmj.289.6449.874.
- Noc M., Erlinge D., Neskovic A.N., Kafedzic S., Merkely B., Zima E. et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(5):e531–e539. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00279.
- Manninger M., Alogna A., Zweiker D., Zirngast B., Reiter S., Herbst V. et al. Mild hypothermia (33°C) increases the inducibility of atrial fibrillation: An *in vivo* large animal model study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2018;41(7):720–726. DOI: 10.1111/pace.13351.
- Thomsen J.H., Hassager C., Erlinge D., Nielsen N., Horn J., Hovdenes J. et al. Atrial fibrillation following out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management – Are we giving it the attention it deserves? *Crit. Care Med.* 2016;44(12):2215–2222. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001958.
- Kudlicka J., Mlcek M., Belohlavek J., Hala P., Lacko S., Janak D. et al. Inducibility of ventricular fibrillation during mild therapeutic hypothermia: electrophysiological study in a swine model. *J. Transl. Med.* 2015;13:72. DOI: 10.1186/s12967-015-0429-9.
- 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.
- Suga H., Goto Y., Igarashi Y., Yasumura Y., Nozawa T., Futaki S. et al. Cardiac cooling increases Emax without affecting relation between O2 consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle. *Circ. Res.* 1988;63:61–71. DOI: 10.1161/01.res.63.1.61.
- Bergmann S.R., Angelakos E.T., Torres J.C. Salutory effects of moderate hypothermia on the circulatory and myocardial consequences of acute coronary occlusion in dogs. *Cryobiology.* 1985;22(6):555–568. DOI: 10.1016/0011-2240(85)90032-x.
- Hodges G.J., Ferguson S.A.H., Cheung S.S. Cardiac autonomic function during hypothermia and its measurement repeatability. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2019;44(1):31–36. DOI: 10.1139/apnm-2018-0248.
- Rose J.C., McDermott T.F., Lilienfeld L.S., Porfido F.A., Kelley R.T. Cardiovascular function in hypothermic anesthetized man. *Circulation.* 1957;15(4):512–517. DOI: 10.1161/01.CIR.15.4.512.
- Schwarzl M., Huber S., Maechler H., Steendijk P., Seiler S., Truschnig-Wilders M. et al. Left ventricular diastolic dysfunction during acute myocardial infarction: effect of mild hypothermia. *Resuscitation.* 2012;83(12):1503–1510. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.05.011.
- Simkhovich B.Z., Hale S.L., Kloner R.A. Metabolic mechanism by which mild regional hypothermia preserves ischemic tissue. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2004;9(2):83–90. DOI: 10.1177/107424840400900203.
- Fairley H.B. Metabolism in hypothermia. *Br. Med. Bull.* 1961;17:52–55. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a069865.
- Ziganshin B.A., Elefteriades J.A. Deep hypothermic circulatory arrest. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(3):303–315. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.01.05.
- Jones R.N., Reimer K.A., Hill M.L., Jennings R.B. Effect of hypothermia on changes in high-energy phosphate production and utilization in total ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1982;14(3):123–130. DOI: 10.1016/0022-2828(82)90140-7.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J. Clin. Invest.* 2013;123(1):92–100. DOI: 10.1172/JCI62874.
- Inoue K., Ando S., Gyuan F., Takaba T. A study of the myocardial protective effect of rapid cooling based on intracellular Ca, intracellular pH, and HSP70. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;9(5):301–306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14672526/> (28.06.2023).
- Xu L., Yenari M.A., Steinberg G.K., Giffard R.G. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons *in vitro* early in the cascade. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002;22(1):21–28. DOI: 10.1097/00004647-200201000-00003.
- Krech J., Tong G., Wowro S., Walker C., Rosenthal L.M., Berger F. et al. Moderate therapeutic hypothermia induces multimodal protective effects in oxygen-glucose deprivation/reperfusion injured cardiomyocytes. *Mitochondrion.* 2017;35:1–10. DOI: 10.1016/j.mito.2017.04.001.
- Ning X.H., Chen S.H., Xu C.S., Li L., Yao L.Y., Qian K. et al. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J. Appl. Physiol.* 1985. 2002;92:2200–2207. DOI: 10.1152/japplphysiol.01035.2001.
- Dash R., Mitsutake Y., Pyun W.B., Dawoud F., Lyons J., Tachibana A. et al. Dose-dependent cardioprotection of moderate (32 °C) versus mild (35 °C) therapeutic hypothermia in porcine acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(2):195–205. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.08.056.
- Hale S.L., Dave R.H., Kloner R.A. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic. Res. Cardiol.* 1997;92(5):351–357. DOI: 10.1007/BF00788947.
- Baraka A. Influence of surface cooling and rewarming on whole-body oxygen supply-demand balance. *Br. J. Anaesth.* 1994;73(3):418–420. DOI: 10.1093/bja/73.3.418.
- Bro-Jeppesen J., Annborn M., Hassager C., Wise M.P., Pelosi P., Nielsen N. et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial. *Crit. Care Med.* 2015;43(2):318–327. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000691.
- Furnau G., Beck J., Desch S., Eitel I., Jung C., Erbs S. et al. Mild hypothermia in cardiogenic shock complicating myocardial infarction – the randomized SHOCK-COOL pilot trial. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2017;129:S94. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)34572-2.
- Ly H.Q., Denault A., Dupuis J., Vadeboncoeur A., Harel F., Arseneault A. et al. A pilot study: the noninvasive surface cooling thermoregulatory system for mild hypothermia induction in acute myocardial infarction (The NICAMI study). *Am. Heart J.* 2005;150:933. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.049.
- Otterspoor L.C., Van't Veer M., van Nunen L.X., Brueren G.R.G., Tonino P.A.L., Wijnbergen I.F. et al. Safety and feasibility of selective intracoronary hypothermia in acute myocardial infarction. *Eurointervention.* 2017;13(12):E1475–E1482. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00240.

37. Gotberg M., Olivecrona G.K., Koul S., Carlsson M., Engblom H., Ugan-der M., et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovas-cular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Inte.* 2010;3(5):400–407. DOI: 10.1161/CIR-CINTERVENTIONS.110.957902.
38. Dae M., O'Neill W., Grines C., Dixon S., Erlinge D., Noc M. et al. Effects of endovascular cooling on infarct size in ST-segment elevation myocar-dial infarction: A patient-level pooled analysis from randomized trials. *J. Interv. Cardiol.* 2018;31(3):269–276. DOI: 10.1111/joic.12485.
39. Kapur N.K., Alkhouli M.A., DeMartini T.J., Faraz H., George Z.H., Good-win M.J. et al. Unloading the left ventricle before reperfusion in patients with anterior ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139(3):337–346. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038269.
40. Noc M., Erlinge D., Neskovic A.N., Kafedzic S., Merkely B., Zima E. et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised con-trolled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroInterven-tion.* 2017;13(5):e531–e539. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00279.

Информация о вкладе авторов

Рябов В.В. предложил тему для составления обзора.
Богданов Ю.И. представил окончательный вариант рукописи.
Баев А.Е., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Громовой Р.М., Тарасов М.Г., Султанов С.М., Суслов И.В. отвечали за редактирование рукописи.
Все авторы дали согласие на подачу рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-тересов.

Сведения об авторах

Богданов Юрий Игоревич, канд. мед. наук, научный сотрудник, ла-боратория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-2939-6291>.
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабора-торией рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.
E-mail: stent111@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, замести-тель директора по научной и лечебной работе, НИИ кардиологии Томско-го НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий науч-ный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.
E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Гергерт Егор Сергеевич, младший научный сотрудник, лабора-тория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск.
E-mail: gergert-egor88@mail.ru.

Громовой Роман Михайлович, младший научный сотрудник, лабо-ратория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9004-4768>.
E-mail: roman.gromovoy@mail.ru.

Тарасов Михаил Георгиевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардио-логии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-5263-9488>.
E-mail: m3107@rambler.ru.

Султанов Сыргак Мавланович, младший научный сотрудник, ла-боратория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томско-го НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-1569-2914>.
E-mail: omokb_onik@mail.ru.

Суслов Иван Владимирович, аспирант, лаборатория рентгенэндо-васкулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.
E-mail: straiker.acer@gmail.com.

 **Богданов Юрий Игоревич**, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Поступила 20.04.2023;
рецензия получена 26.06.2023;
принята к публикации 24.08.2023.

Information on author contributions

Ryabov V.V. proposed the review topic.
Bogdanov Y.I. compilation of the final manuscript.
Baev A.E., Pekaesky S.E., Gergert E.S., Groovy R.M., Tarasov M.G., Sultanov S.S., Suslov I.V. manuscript editing.
All authors gave their consent to the submission of this manuscript.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Yury I. Bogdanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-2939-6291>.
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.
E-mail: stent111@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Stanislav E. Pekarsky, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.
E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Egor S. Gergert, Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk.
E-mail: gergert-egor88@mail.ru.

Roman M. Gromovoy, Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9004-4768>.
E-mail: roman.gromovoy@mail.ru.

Mikhail G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-5263-9488>.
E-mail: m3107@rambler.ru.

Syrgak M. Sultanov, Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-1569-2914>.
E-mail: omokb_onik@mail.ru.

Ivan V. Suslov, Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.
E-mail: straiker.acer@gmail.com.

 **Yury I. Bogdanov**, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Received 20.04.2023;
review received 26.06.2023;
accepted for publication 24.08.2023