

Возможности и перспективы гипотермии в лечении ишемического инсульта

© Е.И. Фартаков, А.Р. Таркова, Е.И. Кретов, В.В. Ломиворотов, И.С. Зыков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 9 октября 2018 г. Исправлена 25 января 2019 г. Принята к печати 30 января 2019 г. Опубликовано онлайн 11 марта 2019 г.

Для корреспонденции: Александра Романовна Таркова, artarkova@gmail.com

В Российской Федерации показатель заболеваемости и смертности от инсульта один из самых высоких в мире. Для лечения ишемического инсульта используют два метода: тромболизис и тромбэкстракцию. Однако, несмотря на эффективность, эти методы имеют ограниченное применение вследствие строгих показаний и противопоказаний. В связи с этим поиск новых методов лечения ишемического инсульта, которые могут быть эффективны как при самостоятельном применении, так и в качестве дополнения к уже существующим, актуальная задача. Целью работы является обзор мировых исследований, посвященных применению гипотермии при ишемическом инсульте. Гипотермия обладает доказанным нейропротективным действием при ишемии мозга. В данном контексте интерес представляет интракаротидная селективная церебральная гипотермия, которая, согласно ряду доклинических исследований, значительно уменьшает объем инфаркта мозга после ишемического инсульта. Преимуществами этого метода являются быстрое достижение целевой температуры, направленное влияние на головной мозг и минимальное влияние на системную температуру. Таким образом, интракаротидная селективная церебральная гипотермия является перспективным методом лечения ишемического инсульта и заслуживает дальнейшего изучения. В связи с этим авторы решили провести доклиническое исследование, посвященное этой тематике.

Ключевые слова ишемический инсульт; общая гипотермия; нейропротекция; селективная церебральная гипотермия

Цитировать: Фартаков Е.И., Таркова А.Р., Кретов Е.И., Ломиворотов В.В., Зыков И.С. Возможности и перспективы гипотермии в лечении ишемического инсульта. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(1 Suppl. 1):S18-S25. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1S-S18-S25>. Опубликовано онлайн 11 марта 2019 г.

Введение

В России ежегодно инсульт диагностируется у 433 на 100 000 человек, при этом летальность составляет 179 смертей на 100 000 человек, что является одними из худших показателей в мире. Для сравнения во Франции заболеваемость составляет 166, а летальность 27 на 100 000 человек [1]. Кроме летальности большой проблемой является инвалидизация после перенесенного инсульта. Так, в крупном метаанализе 2014 г. показано, что без применения тромболизиса и тромбэкстракции частота положительного неврологического исхода составляет 28,5% [2]. В свою очередь, остальные 71,5% пациентов умирают или становятся инвалидами. Для лечения острого ишемического инсульта используют два метода: тромболизис и тромбэкстракцию. Однако тромболизис имеет большое количество противопоказаний, в связи с чем его целесообразно применять лишь у 24% пациентов с ишемическим инсультом [3]. Кроме того, тромболизис имеет ограниченную эффективность. Так, по данным того же метаанализа,

применение тромболизиса увеличивало частоту положительного неврологического исхода на 5,2% (33,7% в группе тромболизиса, 28,5% в контрольной группе) [2]. Тромболизис наиболее эффективен в первые 4,5 ч после начала инсульта, по истечении этого времени он незначительно улучшает частоту положительного неврологического исхода, но увеличивает смертность. Таким образом, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца / Американской ассоциации инсульта (англ. American Heart Association / American Stroke Association, AHA / ASA) 2018 г., тромболизис можно применять только в первые 4,5 ч после начала инсульта, что серьезным образом ограничивает его использование [4].

Тромбэкстракция является относительно новым методом лечения ишемического инсульта, который показал высокую эффективность по сравнению с тромболизисом. Так, по данным исследования, в котором сравнивали тромбэкстракцию после тромболизиса против только тромболизиса (контрольная группа), показано, что тромбэкстракция связана со значительно



большой частотой положительного неврологического исхода (60% в группе тромбэкстракции, 36% в контрольной группе) [5]. Однако тромбэкстракция также имеет противопоказания и рекомендована к использованию в первые 6 ч после начала инсульта, в связи с чем ее применение целесообразно только в 10–15% случаев [6]. С другой стороны, согласно последним исследованиям, тромбэкстракция целесообразна у пациентов с большой зоной пенумбры в течение 16–24 ч после начала инсульта, что увеличивает количество пациентов, подходящих для этой процедуры [7, 8]. Согласно последним рекомендациям АНА / ASA 2018 г., тромбэкстракция является методом выбора в лечении пациентов с ишемическим инсультом [4]. Главными факторами, которые ограничивают распространение этого метода, являются высокая стоимость лечения и необходимость ангиографической установки. Поиск эффективных и в то же время простых методов лечения острого инсульта, которые будут доступны повсеместно и позволят увеличить эффективность уже существующих методов лечения инсульта, является актуальной и перспективной задачей в медицине.

Патофизиологические основы инсульта и механизм действия гипотермии

Причиной ишемического инсульта служит остро возникающий дефицит церебрального кровотока, что приводит к появлению неврологических расстройств. В подавляющем большинстве случаев острый дефицит церебрального кровотока происходит в результате острой эмболии церебральных артерий тромботическими массами. Чаще всего тромботические массы возникают в камерах сердца (кардиоэмболический тип инсульта) или на месте атеросклеротических бляшек в сонных артериях или аорте (атероэмболический тип), в которых происходит их дистальная эмболизация. Главными факторами, которые определяют исход для ишемизированной ткани мозга при инсульте, являются интенсивность мозгового кровотока в зоне ишемии и продолжительность ишемии [9]. Согласно исследованиям G. Boysen и W.B. Jennett с соавт., локальное снижение интенсивности мозгового кровотока ниже 50% от нормальных значений приводит к возникновению неврологических нарушений [10, 11]. Кроме того, между интенсивностью мозгового кровотока и продолжительностью ишемии, необходимой для гибели клеток мозга, имеется прямо пропорциональная связь: чем ниже интенсивность мозгового кровотока, тем меньше времени нужно для гибели клеток. Эта зависимость была ярко продемонстрирована в

исследовании на приматах, проведенном Т.Н. Jones с соавт. После двухчасовой окклюзии средней мозговой артерии инфаркт ткани мозга развивался в области, где интенсивность мозгового кровотока равнялась 5 мл/100 г/мин и ниже, в то время как после трехчасовой окклюзии инфаркт развивался в области с интенсивностью кровотока 12 мл/100 г/мин и ниже. При постоянной окклюзии средней мозговой артерии инфаркт развивался в области с интенсивностью кровотока 18 мл/100 г/мин и ниже [12]. В том же 1981 г. J. Astrup с коллегами предложили в ишемизированной ткани выделять зону ишемического ядра с необратимыми повреждениями и зону пенумбры с обратимыми повреждениями [13]. Зона пенумбры — ткань с пограничным значением интенсивности мозгового кровотока и функциональными, но не структурными нарушениями — может либо переходить в зону ишемического ядра, либо после наступления реперфузии возвращаться к нормальному функционированию. Таким образом, спасение зоны пенумбры является главной целью в лечении пациентов с ишемическим инсультом.

На клеточном уровне в ишемизированной ткани основную роль играют два процесса: некроз и апоптоз. Некроз является нерегулируемым процессом и развивается вследствие нарушения клеточного гомеостаза, вызванного выраженным снижением энергетического обмена. Этот тип клеточной гибели характерен для ишемического ядра. В ходе некроза нарушается проницаемость клеточной мембраны с развитием внутриклеточного отека, что может приводить к нарушению перфузии окружающих тканей и гибели клеток зоны пенумбры. Апоптоз является программированной клеточной смертью и характерен для клеток зоны пенумбры, которым хватает энергии для выработки ферментов, необходимых для развития апоптоза. Центральная роль в развитии апоптоза принадлежит специфическим генам, которые ингибируют или иницируют клеточную смерть, и семейству ферментов, называемых каспазами. Эти ферменты расщепляют внутриклеточные белки, в результате чего происходит смерть клетки. Кроме того, возникновение ишемии и некроз клеток ишемического ядра вызывают миграцию клеток воспаления в поврежденную зону. Клетки воспаления, в свою очередь, высвобождают активные формы кислорода и такие цитокины, как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1. Все это усугубляет ишемическое повреждение и способствует развитию апоптоза в зоне пенумбры [9].

Кроме того, важное значение в исходе ишемического инсульта играет целостность гематоэнцефалического

барьера. Главная роль в дисфункции гематоэнцефалического барьера принадлежит семейству ферментов матриксных металлопротеиназ. Повышенное количество этих ферментов связано с повреждением гематоэнцефалического барьера и повышенным риском геморрагической трансформации при тромболизе [14].

Гипотермия оказывает влияние на множество факторов, которые играют роль в патогенезе ишемического инсульта. Так, при снижении температуры на один градус по Цельсию потребление кислорода и утилизация глюкозы клетками мозга сокращаются на 5% [15]. За счет снижения интенсивности метаболизма уменьшаются выработка клетками молочной кислоты и выраженность ацидоза [16]. За счет ингибирования аквапорина-4 гипотермия улучшает микроциркуляцию после реперфузии [17]. Применение гипотермии препятствует накоплению и высвобождению глутамата, который в больших количествах является токсичным для нервных клеток [15, 18]. За счет ингибирования специфических белков и ферментов гипотермия препятствует развитию апоптоза нервных клеток [16]. Кроме того, гипотермия снижает количество нейтрофилов и активированных клеток микроглии в зоне ишемии, а также выработку множества медиаторов воспаления, что предупреждает их губительное действие на нервную ткань [19–22]. Наконец, гипотермия препятствует активации матриксных металлопротеиназ, что предупреждает повреждение гематоэнцефалического барьера [23, 24]. Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что гипотермия оказывает положительное влияние на множество факторов, участвующих в течении ишемического инсульта. Таким образом, становится очевидно, что гипотермия является оправданным и перспективным методом при лечении ишемического инсульта.

Общая гипотермия

Общая гипотермия достигается при помощи обкладывания пациента льдом, использования специальных охлаждающих одеял и матрасов, внутривенного введения охлаждающих растворов и так далее. Отличительной особенностью общей гипотермии является охлаждение всего тела человека. Первое упоминание об использовании общей гипотермии относится к 1942 г., когда Темпл Фэй сообщил об успешном использовании гипотермии в лечении пациентов с тяжелой травмой головы. В 1950-х гг. во многих центрах гипотермия использовалась при кардио- и нейрохирургических операциях. Однако наибольшее распространение гипотермия получила после

внедрения метода искусственного кровообращения, что привело к практически рутинному использованию гипотермии при многих операциях [25]. В ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России применение общей гипотермии получило широкое распространение и дальнейшее развитие. Так, в клинической практике применялся метод умеренной (29–31 °C) гипотермии, который оказывал антигипоксическое воздействие на головной мозг в течение 30 мин. В дальнейшем с целью увеличения эффективности антигипоксической защиты головного мозга разработан и внедрен в клиническую практику метод углубленной (24–26 °C) гипотермии, который позволял осуществлять безопасную для мозга остановку кровообращения в течение 60 мин. Принимая во внимание опыт использования бесперфузионной гипотермии, разработали методику, которая сочетала глубокую гипотермию, ретроградную перфузию головного мозга, краниocereбральное охлаждение и фармакологическую защиту центральной нервной системы, и установили, что увеличение длительности гипотермической остановки кровообращения до 80 мин при использовании данного вида защиты мозга не приводит к росту частоты неврологических осложнений и росту летальности. На основании полученных данных появилась возможность увеличения времени гипотермической остановки кровообращения до 80 мин. Низкая частота неврологических осложнений позволила широко использовать данную методику. При исследовании метаболизма головного мозга выявлены периоды его наибольшей уязвимости во время операции — глубокая гипотермическая остановка кровообращения и этап реперфузии. Кроме того, эффективным методом защиты мозга при оперативных вмешательствах является гипотермическая остановка кровообращения с применением постоянной антеградной цереброплегии. Этот метод позволяет снизить степень гипотермии перед остановкой кровообращения с 17–18 до 24–25 °C, что предупреждает отрицательное действие низких температур и позволяет ускорить этап согревания. Данный метод позволяет осуществлять безопасную для мозга и других органов и систем остановку кровообращения на срок до 60–80 мин. Результаты исследований были внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России [26, 27].

Согласно международным клиническим исследованиям, применение общей гипотермии улучшает неврологический исход и снижает смертность при гипоксически ишемической энцефалопатии у новорожденных [28, 29] и после остановки сердца у взрослых [30, 31]. Все это

говорит о том, что гипотермия оказывает выраженное нейропротективное влияние при ишемии. Однако по результатам ряда клинических исследований применение общей гипотермии при ишемическом инсульте не показало эффективности [32–34]. Возможной причиной такой неудачи является долгое время достижения целевой температуры (около часа) и отсутствие целенаправленного охлаждения головного мозга, в то время как при инсульте необходимо быстрое снижение температуры головного мозга: чем больше времени проходит после начала инсульта, тем больше клеток мозга погибает и тем хуже исход. Также минусом общей гипотермии при ишемическом инсульте является охлаждение всего организма, что приводит к возникновению ряда осложнений, таких как пневмония и мышечная дрожь, хотя при ишемическом инсульте можно ограничиться охлаждением только головного мозга.

Местная гипотермия

Местная гипотермия отличается тем, что при ее применении происходит охлаждение определенного участка тела человека, при этом влияние на системную температуру должно быть минимальным. Местная гипотермия достигается при помощи обкладывания льдом определенного участка тела человека, использования охлаждающих воротников и шлемов, интраназального охлаждения, внутривенного, внутриартериального и эпидурального введения охлаждающих растворов.

При интраназальном охлаждении смесь из охлажденной жидкости и кислорода подается в носоглотку, при этом происходит быстрое испарение жидкости и охлаждение носовой полости и мозга [35]. В многоцентровом рандомизированном исследовании PRINCE было изучено влияние интраназальной гипотермии на клинический исход у пациентов после остановки сердца. По результатам исследования достоверной разницы между группой интраназальной гипотермии и группой контроля не получено [36]. В другом исследовании изучали влияние интраназальной гипотермии на паренхиматозную и субдуральную температуру мозга. По результатам исследования изменения температуры мозга не зарегистрировано [35, 36]. Таким образом, эффективность этого метода гипотермии вызывает сомнения.

Эффективность селективного охлаждения головного мозга при помощи охлаждающих шлемов и воротников изучалась среди пациентов с черепно-мозговой травмой. Так, В. Harris и соавт. изучили эффективность охлаждающего шлема у пациентов с черепно-мозговой трав-

мой. Гипотермия продолжалась на протяжении 24 ч. По результатам исследования не показано значимого снижения смертности у пациентов группы гипотермии по сравнению с контрольной группой [36]. W. Qiu и соавт. провели более крупное исследование, которое включало 90 пациентов с черепно-мозговой травмой. Пациенты были разделены на 2 группы: гипотермия и контроль. Гипотермия достигалась при помощи охлаждающего шлема и воротника и продолжалась в течение трех дней. По результатам исследования показано значимое снижение интракраниального давления в группе гипотермии. Однако к 6 мес. разницы в клиническом исходе не обнаружено [35, 37].

Исследований, посвященных гипотермии при помощи эпидурального введения охлаждающего раствора, не так много, поэтому говорить об эффективности этого метода не представляется возможным.

Интракаротидная гипотермия

В течение последних нескольких лет в мире проведен ряд исследований, в которых продемонстрирована эффективность интракаротидной селективной церебральной гипотермии при ишемическом инсульте [38–43]. Отличительной особенностью этого метода является быстрое снижение температуры головного мозга при минимальном влиянии на системную температуру. С учетом вышеизложенного метод является наиболее перспективным и заслуживает дальнейшего изучения.

Интракаротидная селективная церебральная гипотермия, согласно доклиническим исследованиям, быстро снижает температуру головного мозга и значительно уменьшает объем поражения головного мозга [38]. Также доказано, что применение интракаротидной селективной церебральной гипотермии улучшает неврологический исход и препятствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера при инсульте [39]. Кроме того, преимуществом селективной гипотермии является незначительное влияние на системную температуру, что позволяет избежать таких осложнений, как пневмония и мышечная дрожь, свойственных общей гипотермии [44].

На данный момент имеется ряд доклинических исследований, посвященных применению селективной церебральной гипотермии при остром инсульте. Так, А.Е. Schwartz с соавт. изучали влияние селективной церебральной гипотермии при остром инсульте у лабораторных животных (бабуины) [40]. Гипотермия достигалась при помощи экстракорпорального охлаждения

крови с последующей инфузией с использованием аппарата искусственного кровообращения. Это давало возможность вводить охлажденную кровь с высокой скоростью, не увеличивая при этом объем циркулирующей крови. В этом заключается недостаток исследования, так как данный метод не может использоваться повсеместно из-за высокого риска процедуры. Результаты исследования показали значительное уменьшение объема инфаркта мозга у исследуемой группы ($0,5 \pm 1\%$ полушария мозга) по сравнению с контрольной группой ($35,4 \pm 4,4\%$, $p < 0,01$). Т.К. Mattingly с соавт. провели похожее исследование на свиньях, по результатам которого показано десятикратное уменьшение объема инфаркта мозга у животных, которым проводилась селективная гипотермия мозга, по сравнению с контрольной группой без гипотермии [38]. Кроме того, имеется ряд исследований, проведенных на мелких грызунах, которые в случае применения селективной гипотермии головного мозга показали не только значительное уменьшение зоны инфаркта мозга, но и уменьшение степени отека мозга и значительное улучшение неврологического исхода [39, 41, 42].

При анализе мировой литературы по данному вопросу следует обратить внимание на работу К. Kurisu с соавт. [43]. В отличие от других исследований на мелких лабораторных животных, где для развития инсульта пережимали общую сонную артерию с одной стороны, происходило пережатие обеих общих сонных артерий, таким образом сводился к минимуму коллатеральный кровоток в области ишемии. Кроме того, группа селективной гипотермии включала две подгруппы: в первой раствор вводился во время окклюзии дистальнее места пережатия сонных артерий, во второй — после реперфузии. Оценка объема инфаркта мозга, объема жидкости в мозге и определение тяжести неврологического дефицита происходила через 48 ч после реперфузии. Объем инфаркта мозга в контрольной группе составил 35%, в группе, которой проводилась селективная гипотермия во время окклюзии сонных артерий, — 8%; в группе, которой проводилась селективная гипотермия после реперфузии, — 15%. Объем отека мозга в группах, подвергавшихся селективной гипотермии, оказался в 2,5 раза ниже, чем в контрольной группе. Неврологический исход также оказался значительно лучше в группах селективной гипотермии, при этом время начала гипотермии не повлияло на исход. Кроме того, необходимо упомянуть исследование, проведенное J. Chen с соавт., посвященное изучению безопасности

применения эндоваскулярной селективной церебральной гипотермии при остром инсульте у человека [44]. Инфузия охлаждающего раствора проводилась через гайд-катетер, установленный в общую сонную артерию для тромбэкстракции. Перед реканализацией выполнялась инфузия охлажденного до 4°C физиологического раствора со скоростью 10 мл/мин в течение 5 мин, после реканализации раствор вводился со скоростью 30 мл/мин в течение 10 мин. По результатам исследования установлено, что эндоваскулярная селективная церебральная гипотермия является безопасным методом и влияние на системную температуру было незначительным (в ходе гипотермии ректальная температура снижалась на $0,1^\circ\text{C}$).

Таким образом, во всех приведенных исследованиях доказано не только значительное уменьшение объема инфаркта мозга при интракаротидной селективной церебральной гипотермии при остром инсульте, но и уменьшение степени отека мозга и значительное улучшение неврологического исхода. Эти результаты подчеркивают большие перспективы данного метода в лечении острого инсульта.

Однако доклинические исследования по интракаротидной селективной церебральной гипотермии при остром инсульте не позволяют определить оптимальный режим введения охлаждающего раствора у человека ввиду того, что они проводились либо на мелких лабораторных животных, либо на крупных животных, но с использованием аппарата искусственного кровообращения, который не может применяться повсеместно. Учитывая этот факт, научный коллектив ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России планирует проведение доклинического исследования по оценке эффективности интракаротидной селективной церебральной гипотермии при остром ишемическом инсульте на крупных лабораторных животных (свиньях). В исследовании для гипотермии будет использована интракаротидная инфузия охлажденного физиологического раствора, что позволит максимально приблизить условия к клинической практике. В ходе работы будет отработана методика моделирования ишемического инсульта у свиней, определена оптимальная продолжительность и эффективность гипотермии до и после реперфузии.

Исследование будет проводиться в два этапа. На первом этапе животные будут разделены на две группы:

1. В контрольной группе животным на 3 ч будет окклюзирована средняя мозговая артерия.

2. В группе гипотермии методика моделирования ишемического инсульта будет такой же, как и у контрольной группы. Животным этой группы будет пунктироваться бедренная артерия с последующей установкой интродьюсера. Далее через интродьюсер в восходящую глоточную артерию будет установлен проводниковый катетер. Через 1,5 ч после окклюзии через проводниковый катетер будет вводиться 0,9% раствор NaCl, охлажденный до 4 °С. Общее время введения раствора составит 3 ч и захватит периоды как до, так и после реперфузии.

На втором этапе исследования животные также будут разделены на две группы:

1. В первой группе будет проводиться интракаротидное введение охлаждающего раствора в течение 1,5 ч до наступления реперфузии.

2. Во второй группе будет проводиться интракаротидное введение охлаждающего раствора в течение 1,5 ч после наступления реперфузии.

Для оценки эффективности охлаждения в головной мозг будет установлен температурный датчик, а также датчик для трансназальной термометрии. Показатели этих двух датчиков будут сопоставляться, что позволит установить достоверность трансназальной термометрии в определении температуры головного мозга. Для определения динамики системной температуры в ходе гипотермии будет установлен датчик для ректальной термометрии.

Всем животным через 48 ч после начала эксперимента будет проводиться магнитно-резонансная томография головного мозга с целью определения размера очага ишемического инсульта. На основании этих данных будет проведена оценка влияния интракаротидной гипотермии на размер очага ишемического инсульта. Кроме того, посредством сравнения трех групп гипотермии будет определена эффективность гипотермии в зависимости от времени введения охлаждающего раствора.

Таким образом, в ходе данной работы будет проведена оценка эффективности и безопасности применения интракаротидной церебральной гипотермии при ишемическом инсульте. Полученные данные помогут определить перспективы применения данного метода в клинической практике.

Заключение

Ишемический инсульт является распространенным заболеванием с высокой частотой смертности

и инвалидизации, требующим новых эффективных и доступных методов лечения. Гипотермия имеет большой потенциал в лечении ишемического инсульта, так как обладает выраженным нейропротективным действием. Однако применение общей гипотермии при данной патологии не показало эффективности, в то время как в ряде доклинических исследованиях подтверждена эффективность интракаротидной селективной церебральной гипотермии. Учитывая перспективность данного метода, авторы решили провести доклиническое исследование по оценке эффективности интракаротидной церебральной гипотермии при остром инсульте у свиней.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № 18-415-540025).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Kim A.S., Cahill E., Cheng N.T. Global stroke belt: geographic variation in stroke burden worldwide. *Stroke*. 2015;46(12):3564-70. PMID: 26486867. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA>
2. Emberson J., Lees K.R., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E., Brott T., Cohen G., Davis S., Donnan G., Grotta J., Howard G., Kaste M., Koga M., von Kummer R., Lansberg M., Lindley R.I., Murray G., Olivot J.M., Parsons M., Tilley B., Toni D., Toyoda K., Wahlgren N., Wardlaw J., Whiteley W., del Zoppo G.J., Baigent C., Sandercock P., Hacke W.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35. PMID: 25106063, PMCID: PMC4441266. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)
3. Boode B., Welzen V., Franke C., van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Diseases*. 2007;23(4):294-8. PMID: 17199087. <http://dx.doi.org/10.1159/000098330>
4. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L.; American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. PMID: 29367334. <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
5. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.C., Levy E.I., Pereira V.M., Albers G.W., Cognard C., Cohen D.J., Hacke W., Jansen O., Jovin T.G., Mattle H.P., Nogueira R.G., Siddiqui A.H., Yavagal D.R., Baxter B.W., Devlin T.G., Lopes D.K., Reddy V.K., du Mesnil de Rochemont R., Singer O.C., Jahan R.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95. PMID: 25882376. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>

6. McMeekin P, White P, James M.A., Price C.I., Flynn D., Ford G.A. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J.* 2017;2(4):319-326. <http://dx.doi.org/10.1177/2396987317733343>
7. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Ronald F. Budzik, M.D., Bhuva P., Yavagal D.R., Ribo M., Cognard C., Hanel R.A., Sila C.A., Hassan A.E., for the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New Engl J Med.* 2018;378:11-21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
8. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T., Kim-Tenser M., Leslie-Mazwi T., Sarraj A., Kasner S.E., Ansari S.A., Yeatts S.D., Hamilton S., Mlynash M., Heit J.J., Zaharchuk G., Kim S., Carrozzella J., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Bammer R., Lavori P.W., Broderick J.P., Lansberg M.G.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New Engl J Med.* 2018;378(8):708-18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
9. Jovin T.G., Demchuk A.M., Gupta R. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2008;14(6):28-45. <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000275639.07451.e7>
10. Boysen G. Cerebral blood flow measurement as a safeguard during carotid endarterectomy. *Stroke.* 1971;2(1):1-10. PMID: 5112002.
11. Jennett W.B., Harper A.M., Gillespie F.C. Measurement of regional cerebral blood-flow during carotid ligation. *Lancet.* 1966;2(7474):1162-3. PMID: 4162546.
12. Jones T.H., Morawetz R.B., Crowell R.M., Marcoux F.W., FitzGibbon S.J., DeGirolami U., Ojemann R.G. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg.* 1981;54(6):773-82. PMID: 7241187. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1981.54.6.0773>
13. Astrup J., Siesjo B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12(6):723-5. PMID: 6272455.
14. Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):151-67. PMID: 15554412.
15. Yenari M., Kitagawa K., Lyden P, Perez-Pinzon M. Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection? *Stroke.* 2008;39(10):2910-7. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.514471>
16. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology.* 2017;134(Pt B):302-309. PMID: 28830757. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025>
17. Kurisu K., Abumiya T., Nakamura H., Shimbo D., Shichinohe H., Nakayama N., Kazumata K., Shimizu H., Houkin K. Transarterial regional brain hypothermia inhibits acute Aquaporin-4 surge and sequential microvascular events in ischemia/reperfusion injury. *Neurosurgery.* 2016;79(1):125-34. PMID: 26516820. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0000000000001088>
18. Yenari M.A., Han H.S. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(4):267-78. PMID: 22353781. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3174>
19. Perrone S., Szabo M., Bellieni C.V., Longini M., Bango M., Kelen D., Treszl A., Negro S., Tataranno M.L., Buonocore G. Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Neurol.* 2010;43(4):236-40. PMID: 20837300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.009>
20. Deng H., Han H.S., Cheng D., Sun G.H., Yenari M.A. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke.* 2003;34(10):2495-501. PMID: 12970518. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000091269.67384.E7>
21. Wang Q., Tang X.N., Yenari M.A. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1-2):53-68. PMID: 17188755, PMCID: PMC1868538. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.014>
22. Terao Y., Ohta H., Oda A., Nakagaïto Y., Kiyota Y., Shintani Y. Macrophage inflammatory protein-3alpha plays a key role in the inflammatory cascade in rat focal cerebral ischemia. *Neurosci Res.* 2009;64(1):75-82. PMID: 19428685. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2009.01.017>
23. Lee J.E., Yoon Y.J., Moseley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg.* 2005;103(2):289-97. PMID: 16175859. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0289>
24. Baumann E., Preston E., Slinn J., Stanimirovic D. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. *Brain Res.* 2009;1269:185-97. PMID: 19285050. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.062>
25. *Therapeutic hypothermia.* Mayer S.A., Sessler D.I., editors. New York: Marcel Dekker; 2005. 629 p.
26. Ломиворотов В.В., Чернявский А.М., Князькова Л.Г., Могутнова Т.А., Постнов В.Г., Захаров С.Л. Ретроградная перфузия головного мозга как компонент противоишемической защиты головного мозга при реконструктивных операциях на дуге аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2010;14(1):44-48. [Lomivorotov V.V., Chernyavsky A.M., Knyazkova L.G., Postnov V.G., Zakharov S.L. Retrograde cerebral perfusion as a component of the brain during reconstructive operations on the aortic arch. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2010;14(1):44-48. (In Russ.)]
27. Ломиворотов В.Н. Гипотермическая защита мозга в кардиохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2010;13(3):7-10. [Lomivorotov V.N. Hypothermic brain protection in cardiac surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2010;13(3):7-10. (In Russ.)]
28. Shankaran S., Lupton A.R., Ehrenkranz R.A., Tyson J.E., McDonald S.A., Donovan E.F., Fanaroff A.A., Poole W.K., Wright L.L., Higgins R.D., Finer N.N., Carlo W.A., Duara S., Oh W., Cotten C.M., Stevenson D.K., Stoll B.J., Lemons J.A., Guillet R., Jobe A.H.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;353(15):1574-84. PMID: 16221780. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcps050929>
29. Johnston M.V., Fatemi A., Wilson M.A., Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):372-82. PMID: 21435600, PMCID: PMC3757153. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70016-3)
30. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med.* 2002;346(8):549-56. PMID: 11856793. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
31. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G., Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New Engl J Med.* 2002;346:557-63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa003289>
32. De Georgia M.A., Krieger D.W., Abou-Chebl A., Devlin T.G., Jaus M., Davis S.M., Koroshetz W.J., Rordorf G., Warach S. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology.* 2004;63(2):312-7. PMID: 15277626.

33. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., Wijman C.A., Rapp K.S., Grotta J.C., Lyden P.D., ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010;41(10):2265-70. PMID: 20724711, PMCID: PMC2947593. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295>
34. Lyden P., Hemmen T., Grotta J., Rapp K., Ernstrom K., Rzesiewicz T., Parker S., Concha M., Hussain S., Agarwal S., Meyer B., Jurf J., Altafullah I., Raman R.; Collaborators. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016;47(12):2888-95. PMID: 27834742, PMCID: PMC5134910. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014200>
35. Straus D., Prasad V., Munoz L. Selective therapeutic hypothermia. A review of invasive and noninvasive techniques. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):981-7. PMID: 22297891.
36. Andrews P.J.D., Harris B., Murray G.D. A randomised cross-over trial of the effects of airflow through the upper respiratory tract of intubated, brain injured patients on brain temperature and selective brain cooling. *Br J Anaesth*. 2005;94:330-5. PMID: 15531619. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei025>
37. Qiu W., Shen H., Zhang Y., Wang W., Liu W., Jiang Q., Luo M., Manou M. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2006;13(10):995-1000. PMID: 17113984. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2006.02.027>
38. Mattingly T.K., Denning L.M., Siroen K.L., Lehrbass B., Lopez-Ojeda P., Stitt L., Pelz D.M., Das S., Ang L.C., Lee D.H., Lownie S.P. Catheter based selective hypothermia reduces stroke volume during focal cerebral ischemia in swine. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(4):418-22. PMID: 25676148. <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011562>
39. Chen J., Fredrickson V., Ding Y., Jiang L., Luo Y., Ji X. The effect of a microcatheter-based selective intra-arterial hypothermia on hemodynamic changes following transient cerebral ischemia. *Neurol Res*. 2015;37(3):263-8. PMID: 25310355. <http://dx.doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000451>
40. Schwartz A.E., Finck A.D., Stone J.G., Connolly E.S., Edwards N.M., Mongero L. Delayed selective cerebral hypothermia decreases infarct volume after reperfused stroke in baboons. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23(2):124-30. PMID: 21150463. <http://dx.doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181fa75ca>
41. Song W., Wu Y.M., Ji Z., Wang S.N., Pan S.Y. Intra-carotid cold magnesium sulfate infusion induces selective cerebral hypothermia and neuroprotection in rats with transient middle cerebral artery occlusion. *Neurol Sci*. 2013;34(4):479-86. PMID: 22466873. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-012-1064-3>
42. Chen J., Fredrickson V., Ding Y., Cheng H., Wang N., Ling F., Ji X. Enhanced neuroprotection by local intra-arterial infusion of human albumin solution and local hypothermia. *Stroke*. 2013;44(1):260-2. PMID: 23192754. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675462>
43. Kurisu K., Abumiya T., Ito M., Gekka M., Osanai T., Shichinohe H., Nakayama N., Kazumata K., Houkin K. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion. *Brain Res*. 2016;1651:95-103. PMID: 27663968. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.017>
44. Chen J., Liu L., Zhang H., Geng X., Jiao L., Li G., Coutinho J.M., Ding Y., Liebeskind D.S., Ji X. Endovascular hypothermia in acute ischemic stroke: a pilot study of selective intra-arterial cold saline infusion. *Stroke*. 2016;47(7):1933-5. PMID: 27197848, PMCID: PMC4927369. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012727>

Possibilities and prospects of hypothermia in the treatment of ischemic stroke

Egor I. Fartakov, Aleksandra R. Tarkova, Evgeny I. Kretov, Vladimir V. Lomivorotov, Ilya S. Zykov
Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Aleksandra R. Tarkova, artarkova@gmail.com

Today the Russian Federation has one of the worst indicators in the world in terms of morbidity and mortality from stroke. Currently, two methods are used to treat ischemic stroke: thrombolysis and thrombectomy. However, despite their effectiveness, the methods have limited use due to the presence of strict indications and contraindications. In this regard, the search for new methods of treating ischemic stroke, which can be effective both with independent use and as an addition to already existing methods, is an urgent task. The purpose of this paper is to review research studies on the use of hypothermia in ischemic stroke. Hypothermia has a proven neuroprotective effect in cerebral ischemia. In this context, interest is the method of intracarotid selective cerebral hypothermia, which, according to a number of preclinical studies, significantly reduces the volume of cerebral infarction after ischemic stroke. The advantage of this method is the rapid achievement of the target temperature, a targeted effect on the brain and a minimal effect on the system temperature. Thus, intracarotid selective cerebral hypothermia is a very promising method for the treatment of ischemic stroke and deserves further study. In this regard, the authors decided to conduct a preclinical study on this subject.

Keywords: ischemic stroke; general hypothermia; selective cerebral hypothermia; neuroprotection

Received 9 October 2018. Revised 25 January 2019. Accepted 30 January 2019. Published online 11 March 2019.

Funding: The work was funded by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 18-415-540025).

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

ORCID ID

E.I. Fartakov, <https://orcid.org/0000-0002-1847-7291>

A.R. Tarkova, <http://orcid.org/0000-0002-4291-6047>

E.I. Kretov, <http://orcid.org/0000-0002-7109-9074>

V.V. Lomivorotov, <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

I.S. Zykov, <http://orcid.org/0000-0001-6253-9026>

Copyright: © 2019 Fartakov et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

How to cite: Fartakov E.I., Tarkova A.R., Kretov E.I., Lomivorotov V.V., Zykov I.S. Possibilities and prospects of hypothermia in the treatment of ischemic stroke. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(1 Suppl. 1):S18-S25. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-15-S18-S25> (In Russ.). Published online 11 March 2019.