



РОЛЬ ГИПОТЕРМИИ ДЛЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Представлен обзор исследований о механизмах церебропротекции и влиянии гипотермии на пациента.

Резюме

Ежегодно в мире проводят большое количество хирургических коррекций врожденных пороков сердца, большую часть из них – с использованием искусственного кровообращения. Любая такая операция имеет набор патологических для головного мозга факторов, в некоторых хирургическая стратегия предполагает применение гипотермии. В частности, гипотермия должна обладать нейропротективным эффектом, однако, как показывают последние исследования, это не всегда так. Обзор посвящен механизмам влияния гипотермии на организм пациента, среди которых не только снижение метаболизма мозга, но и ряд других. Представлены актуальные работы о применении гипотермии при операциях, не требующих циркуляторного ареста, с анализом интра- и послеоперационного периода.

Ключевые слова Гипотермия • Церебропротекция • Искусственное кровообращение • Дети

Поступила в редакцию: 08.09.2023; поступила после доработки: 01.11.2023; принята к печати: 25.11.2023

ROLE OF HYPOTHERMIA IN CEREBRAL PROTECTION IN SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS

A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- This article is devoted to a review of studies on the mechanisms of cerebral protection and the effects of hypothermia on the patient.

Abstract

A large number of surgical corrections of congenital heart defects are performed around the world annually, most of them using cardiopulmonary bypass. This kind of surgery can be a pathological factor for the brain. In some patients, the kind of surgery involves the use of hypothermia. Supposedly, hypothermia should have a neuroprotective effect, however, as recent studies show, this is not always the case. This review is devoted to the mechanisms of the effect of hypothermia on the patient's body, including not only a decrease in brain metabolism, but also a number of others. Moreover, a review of current works on the use of hypothermia in clinical practice in surgeries that do not require circulatory arrest is presented, along with an analysis of the intra- and postoperative period.

Keywords Hypothermia • Cerebral protection • Cardiopulmonary bypass • Children

Received: 08.09.2023; received in revised form: 01.11.2023; accepted: 25.11.2023

Для корреспонденции: Артем Александрович Ивкин, ivkiaa@ketcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Artem A. Ivkin, ivkiaa@ketcardio.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца ИК – искусственное кровообращение

Введение

В одном из недавних исследований при помощи магнитно-резонансной томографии оценено формирование головного мозга у детей до и после хирургической коррекции врожденного порока сердца (ВПС) [1]. Лучшие результаты зарегистрированы после операции, что обусловлено улучшением оксигенации, как центральной, так и церебральной, после устранения порока и нормализации гемодинамики. Однако нельзя забывать о множестве факторов, сопровождающих любую хирургическую операцию, и их потенциальной опасности для головного мозга пациента. Контакт крови с поверхностью экстракорпорального контура искусственного кровообращения (ИК) и непulsирующий характер тока крови при его использовании, гемодилюция и связанная с ней трансфузия, микроэмболия и колебания гемодинамики – все это напрямую или опосредованно, через инициацию системного воспалительного ответа, приводит к церебральному повреждению [2–4]. Усугубляют это сниженная способность к ауторегуляции церебральной перфузии у детей первых лет жизни и незавершенный синаптогенез в возрасте до 3 лет [5, 6]. Все это находит клиническое отражение в повышенном уровне делирия и когнитивной дисфункции (в послеоперационном периоде при коррекции ВПС) и значимо зависит от типа порока сердца [7, 8]. Особую группу составляют дети с пороками сердца, которым требуется операция в ближайшее после рождения время и у которых значительно нарушены гемодинамика и оксигенация, как, например, при гипоплазии отделов сердца или дуги аорты. Для них церебропротекция еще более значима, как ввиду начальных нарушений церебральной перфузии, так и сложности хирургической коррекции, при которой в большинстве случаев используют гипотермию на основном этапе операции. Однако гипотермию при ИК можно применять и при других типах ВПС, если этого требует хирургическая тактика.

Клинические эффекты гипотермии изучал еще Гиппократ в IV веке до н. э.; в 1812 г. D.J. Larrey сообщил о пользе локальной гипотермии для анестезии при ампутации конечностей. Впервые роль гипотермии для органопротекции описали W.G. Bigelow и коллеги в 1950 г., изучив ее в эксперименте на собаках: авторы выполнили животным остановку кровообращения в условиях охлаждения до 20 °С на 15 мин и дальнейшее восстановление витальных функций организма [9]. В кардиохирургии впервые гипотермию

применили F.J. Lewis и коллеги в 1952 г. при коррекции дефекта межпредсердной перегородки у ребенка 5 лет с охлаждением до 28 °С [10], а глубокую гипотермию и циркуляторный арест – M. Weiss и соавт. в 1960 г. [11]. Несмотря на долгий период изучения, влияние гипотермии на организм пациента остается дискуссионным и актуальным в мировых исследованиях.

Механизмы действия гипотермии

С момента применения гипотермии в медицине началось изучение механизмов ее протективного действия. Ранее считалось, что оно состоит только в снижении скорости метаболизма в организме, а следовательно, в кислороде. Доказано, что на каждый градус понижения температуры тела церебральный метаболизм уменьшается на 5–7% и повышается устойчивость клеток к гипоксии [12]. Гипотермия способствует увеличению жизни клеток в условиях недостаточного поступления кислорода и энергетических субстратов, ограничивает стимуляцию глутаматом NMDA-рецепторов и образование свободных радикалов. Из-за пониженной температуры тканей замедляется их воспаление и отек, стабилизируется трансмембранная проницаемость. Замедляются типичные цепочки воспалительного процесса – высвобождение провоспалительных факторов, миграция лейкоцитов и проапоптотический каскад, что в итоге приводит к увеличению выживаемости клеток. Влияет гипотермия и на проницаемость гематоэнцефалического барьера, подавляя активацию матричных металлопротеиназ и предотвращая нарушение его целостности [13]. Все это имеет значение в предупреждении нейровоспаления как по причине действия на головной мозг прямых повреждающих факторов, так и опосредованно, через воздействие системного воспалительного ответа [14–16].

Однако церебропротективное действие гипотермии не ограничивается снижением скорости метаболизма. Давно известен механизм постепенного повышения устойчивости тканей к гипоксии при коротких эпизодах ее воздействия на органы-мишени с дальнейшим восстановлением кислородного статуса, что получило название прекоиндиционирования [17]. И такой ответ тканей на стрессовые факторы характерен, как выяснилось в результате исследований, и для воздействия пониженных температур. F.M. Fisher и соавт. показали, что важную роль для адаптации организма играет фактор роста фибробластов 21 (FGF21), который регулирует механизмы метаболизма в условиях изменения

температуры тела и является гормоном холодового стресса [18]. Для головного мозга FGF21 выступает протектором: уменьшает объем гибели нейронов, усиливает действие других протекторных белков и способствует миелинизации [19]. В исследовании J.R. Herrmann и коллег FGF21 и фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) были значимо выше в крови детей, которые подверглись действию терапевтической гипотермии. FGF21 нарастал вместе с продолжительностью гипотермии, и различия в группах нормо- и гипотермии были минимальными до 24 ч и максимальными через 72 ч после начала гипотермии [20]. Существуют и другие стресс-холодовые белки, например РНК-связывающий мотив 3 (RBM3), концентрация которого нарастает в головном мозге с понижением температуры и достигает максимума при 32 °С. Помимо гипотермии выделение RBM3 индуцируется гипоксией. RBM3 обладает нейропротективными свойствами, стимулируя процессы нейропластичности [21]. Еще один представитель стресс-холодовых белков, индуцируемый холодом РНК-связывающий белок (CIRBP), обладает свойством ограничивать апоптоз, что снижает активацию каспазы-3 и редуцирует объем поражения нейронов. Действие CIRBP приводит к увеличению антиапоптотического белка Bcl-2 и понижению белков апоптоза – Вах и каспазы-9. CIRBP активно продуцируется при 32 °С через 2 ч после начала охлаждения и остается повышенным до 72 ч после прекращения охлаждения [22, 23]. Однако недавно M. Liu и соавт. представили экспериментальные данные о роли CIRBP в нейровоспалении при воздействии гипотермии на мозг [24]. Уровень всех стресс-холодовых белков в головном мозге меняется с возрастом, достигая максимума в периоде новорожденности и снижаясь в дальнейшем [25].

Другой механизм влияния гипотермии на головной мозг – биохимический. Головной мозг потребляет около 20% всего кислорода, и химические реакции в нем протекают с высокой скоростью [26]. Снижение температуры тела и замедление диссоциации воды с внутриклеточным накоплением ионов водорода в головном мозге также играют роль в церебропротективном эффекте гипотермии. Таким путем ограничиваются ацидоз и клеточная гибель [27]. Данное утверждение согласуется с результатами R.A. Jonas и коллег, которые продемонстрировали, что внутриклеточный ацидоз возникает сначала в головном мозге, затем в сердце и далее в других органах [28].

Значение гипотермии для церебропротекции

Предположение о пользе гипотермии при кардиохирургических операциях основано на том, что температура тела пациента обратно пропорциональна времени остановки ИК без значимых негативных эффектов для организма. Однако при операции с ИК на головной мозг действуют не только ишемия во

время циркуляторного ареста, воздействие которой должна нивелировать гипотермия, но и ряд других факторов, ведущим из которых является системный воспалительный ответ, приводящий к развитию и усилению нейровоспаления [29]. При этом в некоторых исследованиях подтверждено отсутствие лимитирующего влияния гипотермии на системное воспаление. Например, в 1995 г. F.L. Deist и соавт. провели исследование, включавшее две группы пациентов детского возраста, у которых снижение температуры тела в диапазоне 27,1±0,4 °С приводило к уменьшению экспрессии L-селектина и β2-интегринов (CD11a, CD11b и CD11c). Однако в течение 30 мин после завершения ИК уровень данных цитокинов был сопоставим с таковым в другой группе пациентов, которым ИК выполняли при температуре 33,4±0,3 °С. На основании данного наблюдения авторы сделали вывод о том, что более глубокий уровень гипотермии способствует только задержке выброса медиаторов воспаления, но не их уменьшению [30]. C.F. Stocker и коллеги изучили еще более глубокий уровень гипотермии (24 °С) и сравнили его с группой со снижением температуры тела только до 34 °С. Так, статистически значимые различия между группами по маркерам системного воспалительного ответа (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-10, моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген) отсутствовали [31].

Если при циркуляторном аресте эффективность гипотермии очевидна, то при постоянной перфузии многие исследователи отмечают отсутствие ее положительного церебропротективного действия. Например, M. Caputo и соавт. включили в исследование детей от 0 до 18 лет с коррекцией ВПС 1, 2 или 3-го класса по шкале RACHS. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: нормотермия или гипотермия до 28 °С на основном этапе операции. Выраженность церебрального повреждения оценивали по концентрации глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в крови, а также по шкале оценки нейропсихологического развития для детей NEPSY-II. В результате не найдено значимых различий между двух методов диагностики. Кроме того, не зарегистрирована разница между группами в длительности искусственной вентиляции легких и нахождения в отделении реанимации, а также дозах инотропной поддержки [32]. Несколько иные результаты получила группа авторов во главе с A.F. Corno в исследовании детей до 2 лет, которым проводили коррекцию различных ВПС (в большинстве случаев 1–3-го класса по RACHS) в двух различных режимах ИК: с нормотермией и при 28 °С. Длительность искусственной вентиляции легких и нахождения в реанимации, потребность в трансфузии и инотропной поддержке были значимо выше среди пациентов с гипотермией при полной сопоставимости групп по типам ВПС [33]. С учетом того, что гипотермия ассо-

цирована с повышенным риском кровотечений [34], можно говорить о явном преимуществе нормотермического режима ИК для головного мозга и других органов, если операция не предполагает циркуляторный арест. Исходя из последних публикаций, именно на такой вектор развития нацелена современная кардиохирургия, как это представлено в работе G. Di Gregorio и соавт., которые проанализировали послеоперационное течение при коррекции атриовентрикулярного канала с гипотермией и без нее у детей и отметили, что все значимые точки наблюдения (длительность искусственной вентиляции легких, потребность в инотропной поддержке, состояние системы гемостаза и многие другие) были лучше в группе нормотермии. Помимо наиболее негативного влияния низкой температуры на организм пациента имеет значение большая длительность ИК, связанная с необходимостью охлаждения, а затем согревания больного [35].

Если говорить о циркуляторном аресте и необходимой при этом гипотермии, то стоит отметить различные сообщения о нередких неврологических осложнениях даже при ее применении. Показателем недавний метаанализ А.М. Alkhatir и коллег, по данным которого эпилептическая активность наблюдалась у 14,9% пациентов, что ставит под сомнение эффективность гипотермии [36]. В. Jungwirth и соавт. включили в исследование эксперименты на крысах с охлаждением до 18 °С и дальнейшим циркуляторным арестом на протяжении 60 мин и тоже выявили значимые неврологические нарушения [37]. Также на крысах еще одни авторы использовали модель ИК, создав условия гипотермии с циркуляторным арестом и доказав инициацию нейровоспаления из-за воздействия на мозг низких температур [24]. Группа авторов под ру-

ководством L.N. Tu тоже обнаружила доказательства нейровоспаления и повреждения мозговых структур, выполнив эксперимент на свиньях, который показал, что ядерный фактор κВ при гипотермии в условиях остановки кровообращения выступает одним из регуляторов нейровоспаления и апоптоза нейронов [38].

Заключение

Современные кардиоанестезиология и кардиохирургия достигли высокого уровня, и использование различных техник позволяет гораздо реже прибегать к гипотермии. Все исследования последних лет демонстрируют явное преимущество нормотермического режима ИК при любых операциях, не связанных с циркуляторным арестом. Исходя из механизмов действия гипотермии на головной мозг можно было бы говорить о ее церебропротективном эффекте, однако в клинических и экспериментальных исследованиях выявлены негативное воздействие низких температур на мозг и выраженное нейровоспаление при остановке кровообращения, даже в условиях глубокой гипотермии. Каждое применение гипотермии при операциях с ИК является актуальной и необходимой с практической точки зрения темой для дальнейших исследований.

Конфликт интересов

А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00258.

Информация об авторах

Ивкин Артем Александрович, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Author Information Form

Ivkin Artem A., PhD, Researcher at the Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Illness, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Grigoriev Evgeny V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Medicine and Scientific Work, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Вклад авторов в статью

ИАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

IAA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

GEV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hottinger S. J., Liamlahi R., Feldmann M., Knirsch W., Latal B., Hagmann C.F.; Heart and Brain Research Group. Postoperative improvement of brain maturation in infants with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 34 (1): 251–259. doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.029.
2. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10 (2): 113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124
3. Karacaer F., Biricik E., Ilginel M., Tunay D.L., Döğüş Y., Öztürk Ö.G., Güzel Y., Benli O., Güneş Y. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Propofol and Sevoflurane in Children With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023; 37(1): 65-72. doi: 10.1053/j.jvca.2022.09.094.
4. Wiberg S., Holmgaard F., Zetterberg H., Nilsson J.C., Kjaergaard J., Wanscher M., Langkilde A.R., Hassager C., Rasmussen L.S., Blennow K., Vedel A.G. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022; 36(1): 125-132. doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.016
5. Sun L., Zhang K., Chen H., Ji W., Huang Y., Zhang M., Zheng J. Age-related changes in cerebral hemodynamics in children undergoing congenital cardiac surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022; 36 (6): 1617–1624. doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.099.
6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(1):65-72 doi:10.1111/pan.12548
7. Meyburg J., Dill M.L., Traube C., Silver G., von Haken R. Patterns of Post-operative Delirium in Children. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2017; 18(2):128-133. doi: 10.1097/PCC.0000000000000993
8. Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Цепочкина А. В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18 (2): 62–68. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-6.
9. Bigelow W.G., Lindsay W.K., Greenwood W.F. Hypothermia: Its Possible Role in Cardiac Surgery: An Investigation of Factors Governing Survival in Dogs at Low Body Temperatures. *Ann Surg.* 1950; 132: 849–866. doi: 10.1097/00000658-195011000-00001.
10. Lewis F.J., Taufic M. Closure of Atrial Septal Defects with the Aid of Hypothermia; Experimental Accomplishments and the Report of One Successful Case. *Surgery.* 1953; 33: 52–59.
11. Weiss M., Piwnica A., Lenfant C., Sprovieri L., Laurent D., Blondeau P., Dubost C. Deep Hypothermia with Total Circulatory Arrest. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1960; 6: 227–239.
12. Croughwell N., Smith L.R., Quill T., Newman M., Greeley W., Kern F., Joe Lu., Reves J.G. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103(3): 549–554. doi:10.1016/s0022-5223(19)34997-9
13. 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 Research.* 2009; 1269: 185–197. doi: 10.1016/j.brainres.2009.02.062.
14. Matsui T., Kakeda T. IL-10 production is reduced by hypothermia but augmented by hyperthermia in rat microglia. *Journal of Neurotrauma.* 2008; 25(6): 709–715. doi: 10.1089/neu.2007.0482.
15. Kaushal V., Schlichter L.C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *J Neurosci.* 2008; 28 (9): 2221-2230. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008.
16. Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Komleva Y.K., Salmin V.V., Salmina A.B. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Rev Neurosci.* 2017; 28 (4): 397-415. doi: 10.1515/revneuro-2016-0071.
17. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74 (5): 1124-36. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
18. Fisher F.M., Kleiner S., Douris N., Fox E.C., Mepani R.J., Verdegue F., Wu J., Kharitonov A., Flier J.S., Maratos-Flier E., Spiegelman B.M. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev.* 2012; 26 (3): 271-281. doi: 10.1101/gad.177857.111.
19. Herrmann J.R., Fink E.L., Fabio A., Berger R.P., Janesko-Feldman K., Gorse K., Clark R.S.B., Kochanek P.M., Jackson T.C. Characterization of Circulating Cold Shock Proteins FGF21 and RBM3 in a Multi-Center Study of Pediatric Cardiac Arrest. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2023 Sep 5. doi: 10.1089/ther.2023.0035.
20. Herrmann J.R., Fink E.L., Fabio A., Au A.K., Berger R.P., Janesko-Feldman K., Clark R.S.B., Kochanek P.M., Jackson T.C. Serum levels of the cold stress hormones FGF21 and GDF-15 after cardiac arrest in infants and children enrolled in single center therapeutic hypothermia clinical trials. *Resuscitation.* 2022; 172: 173-180. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.11.016.
21. Hu Y., Liu Y., Quan X., Fan W., Xu B., Li S. RBM3 is an outstanding cold shock protein with multiple physiological functions beyond hypothermia. *J Cell Physiol.* 2022; 237 (10): 3788-3802. doi: 10.1002/jcp.30852
22. Corre M., Lebreton A. Regulation of cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) in response to cellular stresses. *Biochimie.* 2023;8:S0300-9084(23):80-89. doi: 10.1016/j.biochi.2023.04.003
23. Sun W., Liao Y., Yi Q., Wu S., Tang L., Tong L. The Mechanism of CIRP in Regulation of STAT3 Phosphorylation and Bag-1/S Expression Upon UVB Radiation. *Photochem Photobiol.* 2018; 94 (6): 1234-1239. doi: 10.1111/php.1298
24. Liu M., Li Y., Gao S., Yan S., Zhang Q., Liu G., Ji B. A novel target to reduce microglial inflammation and neuronal damage after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 159 (6): 2431-2444. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.115
25. Jackson T.C., Kotermanski S.E., Kochanek P.M. Infants Uniquely Express High Levels of RBM3 and Other Cold-Adaptive Neuroprotectant Proteins in the Human Brain. *Journal of Developmental Neuroscience.* 2018; 40 (4): 325-336. doi: 10.1159/000493637
26. Jain V., Langham M.C., Wehrli F.W. MRI Estimation of Global Brain Oxygen Consumption Rate. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1598–1607. doi: 10.1038/jcbfm.2010.49
27. Norwood W.I., Norwood C.R. Influence of Hypothermia on Intracellular PH during Anoxia. *Am. J. Physiol.* 1982; 243: 62–65
28. Jonas R.A., Bellinger D.C., Rappaport L.A., Wernovsky G., Hickey P.R., Farrell D.M., Newburger J.W. Relation of PH Strategy and Developmental Outcome after Hypothermic Circulatory Arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 106: 362–368
29. Maisat W., Yuki K. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. *Annals of Cardiac* 2023; 26 (2): 133-142. doi: 10.4103/aca.aca_147_22.
30. Deist F. L., Menasché P., Kucharski C. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent

neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation*. 1995; 92 (9): 354–358.

31. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011. 142 (1): 174–180. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.059

32. Caputo M., Pike K., Baos S., Sheehan K., Selway K., Ellis L., Stoica S., Parry A., Clayton G., Culliford L., Angelini G.D., Pandey R., Rogers C.A. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass in low-risk paediatric heart surgery: a randomised controlled trial. *Heart*. 2019; 105 (6): 455-464. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313567

33. Corno A.F., Bostock C., Chiles S.D., Wright J., Tala M.J., Mimic B., Cvetkovic M. Comparison of Early Outcomes for Normothermic and Hypothermic Cardiopulmonary Bypass in Children Undergoing Congenital Heart Surgery. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 17 (6): 219-225. doi: 10.3389/fped.2018.00219

34. Felfernig M., Blaicher S., Kettner C. Effects of temperature on partial thromboplastin time in heparinized plasma in vitro. *Eur J Anaesthesiol*. 2001; 18 (7): 467–470. doi: 10.1046/j.1365-2346.2001.00869.x

35. Di Gregorio G., Sella N., Spiezia L., Menin E., Boscolo A., Pasin L., Pittarello D., Vida V., Simioni P., Navalesi P.

Cardiopulmonary bypass-induced coagulopathy in pediatric patients: The role of platelets in postoperative bleeding. A preliminary study. *Artif Organs*. 2021; 45 (8): 852–860. doi: 10.1111/aor.13912

36. Alkhatip A.M., Kamel M.G., Farag E.M., Elayashy M., Farag A., Yassin H.M., Bahr M.H., Abdelhaq M., Sallam A., Kamal A.M., Emady M.F.E., Wagih M., Naguib A.A., Helmy M., Algameel H.Z., Abdelkader M., Mohamed H., Younis M., Purcell A., Elramely M., Hamza M.K. Deep hypothermic circulatory arrest in the pediatric population undergoing cardiac surgery with electroencephalography monitoring: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (10): 2875–2888. doi: 10.1053/j.jvca.2021.01.039

37. Jungwirth B., Mackensen G.B., Blobner M., Neff F., Reichart B., Kochs E.F., Nollert G. Neurologic outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats: description of a new model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131 (4): 805-812. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.11.017

38. Tu LN, Timms AE, Kibiryeva N, Bittel D, Pastuszko A, Nigam V, Pastuszko P. Transcriptome profiling reveals activation of inflammation and apoptosis in the neonatal striatum after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 158 (3): 882-890. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.02.091.

REFERENCES

1. Hottinger S. J., Liamlahi R., Feldmann M., Knirsch W., Latal B., Hagmann C.F.; Heart and Brain Research Group.. Postoperative improvement of brain maturation in infants with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; 34 (1): 251–259. doi: 10.1053/j. semtcvs.2020.11.029.

2. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2): 113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124 (In Russian)

3. Karacaer F., Biricik E., Ilginel M., Tunay D.L., Döğüş Y., Öztürk Ö.G., Güzel Y., Benli O., Güneş Y. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Propofol and Sevoflurane in Children With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023; 37(1): 65-72. doi: 10.1053/j.jvca.2022.09.094.

4. Wiberg S., Holmgaard F., Zetterberg H., Nilsson J.C., Kjaergaard J., Wanscher M., Langkilde A.R., Hassager C., Rasmussen L.S., Blennow K., Vedel A.G. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36(1): 125-132. doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.016

5. Sun L., Zhang K., Chen H., Ji W., Huang Y., Zhang M., Zheng J. Age-related changes in cerebral hemodynamics in children undergoing congenital cardiac surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36 (6): 1617–1624. doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.099.

6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(1):65-72 doi:10.1111/pan.12548

7. Meyburg J., Dill M.L., Traube C., Silver G., von Haken R. Patterns of Post-operative Delirium in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017; 18(2):128-133. doi: 10.1097/PCC.0000000000000993

8. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Tsepokina A.V., Shukevich D.L. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021; 18 (2): 62-68. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68. (In Russian)

9. Bigelow W.G., Lindsay W.K., Greenwood W.F. Hypothermia: Its Possible Role in Cardiac Surgery: An Investigation of Factors Governing Survival in Dogs at Low Body Temperatures. *Ann Surg*. 1950; 132: 849–866. doi:

10.1097/00000658-195011000-00001.

10. Lewis F.J., Taufic M. Closure of Atrial Septal Defects with the Aid of Hypothermia; Experimental Accomplishments and the Report of One Successful Case. *Surgery*. 1953; 33: 52–59.

11. Weiss M., Piwnica A., Lenfant C., Sprovieri L., Laurent D., Blondeau P., Dubost C. Deep Hypothermia with Total Circulatory Arrest. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960; 6: 227–239.

12. Croughwell N., Smith L.R., Quill T., Newman M., Greeley W., Kern F., Joe Lu., Reves J.G. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103(3): 549–554. doi:10.1016/s0022-5223(19)34997-9

13. 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 Research*. 2009; 1269: 185–197. doi: 10.1016/j.brainres.2009.02.062.

14. Matsui T., Kakeda T. IL-10 production is reduced by hypothermia but augmented by hyperthermia in rat microglia. *Journal of Neurotrauma*. 2008; 25(6): 709–715. doi: 10.1089/neu.2007.0482.

15. Kaushal V., Schlichter L.C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *J Neurosci*. 2008; 28 (9): 2221-2230. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008.

16. Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Komleva Y.K., Salmin V.V., Salmina A.B. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Rev Neurosci*. 2017; 28 (4): 397-415. doi: 10.1515/revneuro-2016-0071.

17. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124-36. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124.

18. Fisher F.M., Kleiner S., Douris N., Fox E.C., Mepani R.J., Verdeguer F., Wu J., Kharitonov A., Flier J.S., Maratos-Flier E., Spiegelman B.M. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*. 2012; 26 (3): 271-281. doi: 10.1101/gad.177857.111.

19. Herrmann J.R., Fink E.L., Fabio A., Berger R.P., Janesko-Feldman K., Gorse K., Clark R.S.B., Kochanek P.M., Jackson T.C. Characterization of Circulating Cold Shock Proteins FGF21 and RBM3 in a Multi-Center Study of Pediatric

Cardiac Arrest. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2023 Sep 5. doi: 10.1089/ther.2023.0035.

20. Herrmann J.R., Fink E.L., Fabio A., Au A.K., Berger R.P., Janesko-Feldman K., Clark R.S.B., Kochanek P.M., Jackson T.C. Serum levels of the cold stress hormones FGF21 and GDF-15 after cardiac arrest in infants and children enrolled in single center therapeutic hypothermia clinical trials. *Resuscitation.* 2022; 172: 173-180. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.11.016.

21. Hu Y., Liu Y., Quan X., Fan W., Xu B., Li S. RBM3 is an outstanding cold shock protein with multiple physiological functions beyond hypothermia. *J Cell Physiol.* 2022; 237 (10): 3788-3802. doi: 10.1002/jcp.30852

22. Corre M., Lebreton A. Regulation of cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) in response to cellular stresses. *Biochimie.* 2023;8:S0300-9084(23):80-89. doi: 10.1016/j.biochi.2023.04.003

23. Sun W., Liao Y., Yi Q., Wu S., Tang L., Tong L. The Mechanism of CIRP in Regulation of STAT3 Phosphorylation and Bag-1/S Expression Upon UVB Radiation. *Photochem Photobiol.* 2018; 94 (6): 1234-1239. doi: 10.1111/php.1298

24. Liu M., Li Y., Gao S., Yan S., Zhang Q., Liu G., Ji B. A novel target to reduce microglial inflammation and neuronal damage after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 159 (6): 2431-2444. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.115

25. Jackson T.C., Kotermanski S.E., Kochanek P.M. Infants Uniquely Express High Levels of RBM3 and Other Cold-Adaptive Neuroprotectant Proteins in the Human Brain. *Journal of Developmental Neuroscience.* 2018; 40 (4): 325-336. doi: 10.1159/000493637

26. Jain V., Langham M.C., Wehrli F.W. MRI Estimation of Global Brain Oxygen Consumption Rate. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1598-1607. doi: 10.1038/jcbfm.2010.49

27. Norwood W.I., Norwood C.R. Influence of Hypothermia on Intracellular PH during Anoxia. *Am. J. Physiol.* 1982; 243: 62-65

28. Jonas R.A., Bellinger D.C., Rappaport L.A., Wernovsky G., Hickey P.R., Farrell D.M., Newburger J.W. Relation of PH Strategy and Developmental Outcome after Hypothermic Circulatory Arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 106: 362-368

29. Maisat W., Yuki K. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. *Annals of Cardiac* 2023; 26 (2): 133-142. doi: 10.4103/aca.aca_147_22.

30. Deist F. L., Menasché P., Kucharski C. Hypothermia

during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation.* 1995; 92 (9): 354-358.

31. Stocker C. F., Shekerdeman L. S., Horton S. B. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011. 142 (1): 174-180. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.059

32. Caputo M., Pike K., Baos S., Sheehan K., Selway K., Ellis L., Stoica S., Parry A., Clayton G., Culliford L., Angelini G.D., Pandey R., Rogers C.A. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass in low-risk paediatric heart surgery: a randomised controlled trial. *Heart.* 2019; 105 (6): 455-464. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313567

33. Corno A.F., Bostock C., Chiles S.D., Wright J., Tala M.J., Mimic B., Cvetkovic M. Comparison of Early Outcomes for Normothermic and Hypothermic Cardiopulmonary Bypass in Children Undergoing Congenital Heart Surgery. *Frontiers in Pediatrics.* 2018; 17 (6): 219-225. doi: 10.3389/fped.2018.00219

34. Felfernig M., Blaicher S., Kettner C. Effects of temperature on partial thromboplastin time in heparinized plasma in vitro. *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18 (7): 467-470. doi: 10.1046/j.1365-2346.2001.00869.x

35. Di Gregorio G., Sella N., Spiezia L., Menin E., Boscolo A., Pasin L., Pittarello D., Vida V., Simioni P., Navalesi P. Cardiopulmonary bypass-induced coagulopathy in pediatric patients: The role of platelets in postoperative bleeding. A preliminary study. *Artif Organs.* 2021; 45 (8): 852-860. doi: 10.1111/aor.13912

36. Alkhatip A.M., Kamel M.G., Farag E.M., Elayashy M., Farag A., Yassin H.M., Bahr M.H., Abdelhaq M., Sallam A., Kamal A.M., Emady M.F.E., Wagih M., Naguib A.A., Helmy M., Algameel H.Z., Abdelkader M., Mohamed H., Younis M., Purcell A., Elramely M., Hamza M.K. Deep hypothermic circulatory arrest in the pediatric population undergoing cardiac surgery with electroencephalography monitoring: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35 (10): 2875-2888. doi: 10.1053/j.jvca.2021.01.039

37. Jungwirth B., Mackensen G.B., Blobner M., Neff F., Reichart B., Kochs E.F., Nollert G. Neurologic outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats: description of a new model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131 (4): 805-812. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.11.017

38. Tu LN, Timms AE, Kibiryeva N, Bittel D, Pastuszko A, Nigam V, Pastuszko P. Transcriptome profiling reveals activation of inflammation and apoptosis in the neonatal striatum after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158 (3): 882-890. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.02.091.

Для цитирования: Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Роль гипотермии для церебральной защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4): 228-234. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-228-234

To cite: Ivkin A.A., Grigoriev E.V. Role of hypothermia in cerebral protection in surgical correction of congenital heart defects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4): 228-234. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-228-234