

На правах рукописи

БАХАРЕВА Юлия Александровна

**РАННЯЯ АКТИВИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С
ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ ПО ПОВОДУ СЛОЖНЫХ
ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Козлов Игорь Александрович

Официальные оппоненты:

Баутин Андрей Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт сердца и сосудов, НИЛ анестезиологии и реаниматологии, заведующий

Кузьков Всеволод Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор

Рыбка Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт кардиохирургии им. В.И. Бураковского, отделение анестезиологии-реанимации, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «16» октября 2017 года в 12:30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.087.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России по адресу: 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16 и на сайте: <http://www.gpma.org/>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.087.02
доктор медицинских наук, профессор

Жила Николай Григорьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В последние годы среди факторов, влияющих на результаты кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК), активно обсуждают темп послеоперационной активизации больных и факторы, потенциально влияющие на него (Кричевский Л. А., 2007; Козлов И. А., 2008; 2009; Мороз В. В., Карпун Н. А. 2012; Мороз В. В., 2013). В связи с этим, началась дискуссия о возможности реализации принципов ранней активизации у детей, оперируемых по поводу сложных врожденных пороков сердца (Лобачева Г. В., 2003; Davis S., 2004; Vida V. L., 2006; Meissner U., 2008; Preisman S., 2009; Hamilton B. C., 2014; Harris K. C., 2014). За последние пять лет появились сообщения, что метод ранней активизации позволяет улучшить результаты операций с искусственным кровообращением у детей разных возрастных групп (Akhtar M. I., 2014; Harris K. C., 2014; Li S., 2015). Вместе с тем, многие клиники продолжают использовать продленную искусственную вентиляцию легких в качестве обязательного компонента интенсивного лечения, что неизбежно замедляет темп послеоперационной активизации детей.

Не вызывает сомнений, что разработка и внедрение принципов ранней активизации после коррекции сложных врожденных пороков сердца требуют комплексного подхода и решения ряда новых для анестезиологии-реаниматологии задач (Трепаков А. В., 2008; Шпикалова И. Ю., 2011). Прежде всего, сложная гемодинамическая ситуация, характерная для врожденных пороков сердца, предъявляет особые требования к общей анестезии (Eger E. I., 2001; Grasshoff C., 2005; 2006), повышает вероятность развития постперфузионной острой сердечной недостаточности, что требует внедрения дополнительных методик кардиопротекции (Julier K., 2003; Tanaka K., 2004; Weber N. C., 2005; DeHert S. G., 2006). Перспективным в этом аспекте является использование ингаляционного анестетика севофлурана. Этот препарат хорошо зарекомендовал себя в педиатрической анестезиологии (Острейков И. Ф., 2007; Chawathe M., 2005; Aypar E., 2007). Однако приемлемость ингаляционной анестезии, используемой в течение всей операции, включая период искусственного кровообращения (Хатинский А. С., 2012), для целей ранней активизации детей остается изученной недостаточно.

Севофлуран привлекает внимание клиницистов, благодаря его кардиопротекторным эффектам, возникающим за счет фармакологического прекондиционирования (Мороз В. В., 2013; DeHert S. G., 2004, 2006). У взрослых кардиохирургических больных продемонстрировано кардиопротекторное действие севофлурана (Мороз В. В., 2013; Landoni G., 2009). У детей со

сложными врожденными пороками сердца реализация севофлуранового прекондиционирования миокарда практически не изучена.

Еще одним фактором, который потенциально препятствует ускорению темпа послеоперационной активизации детей, является высокий риск полиорганной дисфункции/недостаточности, обусловленной окислительным дистрессом, развивающимся во время искусственного кровообращения (Баутин А. Е., 2002; Кирсанова А. К., 2005; Мороз В. В., 2005; Бабаев М. А., 2013; Головкин А. С., 2014; Allen B., 2001; Hensley F. A., 2002; Valen G., 2003; Vinten-Johansen J., 2004). У взрослых кардиохирургических больных получены данные об уменьшении выраженности этой патологической реакции в результате применения различных антиоксидантов (Холоденко Б. Н., 1991; Афанасьев С. А., 2003; Надирадзе З. З., 2006; Boxles H., 1997; Kishi T., 1999). Вместе с тем, эффективность назначения лекарственных средств этой группы детям грудного возраста во время операций с искусственным кровообращением не рассматривалась.

Важным этиопатогенетическим звеном в развитии послеоперационных осложнений у детей являются неизбежные гемотрансфузии, обусловленные технологией искусственного кровообращения. Получены данные, что гемотрансфузии существенно замедляют темп послеоперационной активизации (Карпун Н. А., 2008; Kipps A. K., 2011) и усугубляют системную воспалительную реакцию (Власова Л. В., 2004; Adib-Conquy M., 2009). Перспективным направлением в снижении патологического влияния компонентов донорской крови на детский организм может оказаться предварительная обработка эритроцитарной взвеси в аппарате для аутогемотрансфузии. Использование таких систем у взрослых кардиохирургических больных зарекомендовало себя в качестве эффективной профилактической меры (Горобец Е. С., 1999; Бабаев О. В., 2004; Elias D., 2000). Однако в детской кардиохирургии методические аспекты и клиническая эффективность предварительной отмычки донорских эритроцитов в аппарате для аутогемотрансфузии не исследовалась.

Наконец, фактором, влияющим, а иногда и определяющим темп послеоперационной активизации детей грудного возраста со сложными врожденными пороками сердца, является нутритивный статус. Гипотрофия характерна для 10–12 % таких больных (Парfenova E. O., 2001; Цыпин Л. Е., 2005). Вполне закономерно, что у детей с гипотрофией затруднено отлучение от аппарата искусственной вентиляции легких (Карли Ф., 2006; Литвицкий П. Ф., 2007; Toole B. J., 2014). Исследователями была установлена прямая взаимосвязь между развитием недостаточности питания и количеством послеоперационных осложнений, включая инфекционные (Карли Ф., 1996; Баранов А. А., 2000; Эрман М. В., 2001; Chwals W. J., 1992; Wong J. J., 2015; Mitting R., 2015), а также летальностью у детей (Смит Б., 1995; Углицких А. К., 2001; Михельсон В. А., 2003; Лазарев В. В., 2007; Лекманов А. У. 2010; Ерпулева Ю. В., 2016).

С учетом вышесказанного, в настоящее время стандарт лечебных мероприятий и интенсивной терапии детей включает обязательную нутритивную поддержку (Ерпулева Ю. В., 2014, 2015, 2016), поскольку без внедрения эффективных методов коррекции периоперационной гипотрофии невозможно решить проблемы ранней активизации детей грудного возраста.

Таким образом, разработка принципов и широкое внедрение ранней активизации у детей грудного возраста при операциях на сердце с искусственным кровообращением является актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургических вмешательств по поводу сложных врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением у детей грудного возраста путем изучения, обоснования и широкого внедрения комплекса лечебных мер, обеспечивающих раннюю послеоперационную активизацию.

Задачи исследования

1. Разработать и обосновать оптимальную методику общей анестезии, обеспечивающей раннюю активизацию детей грудного возраста при операциях с искусственным кровообращением.

2. Исследовать эффективность дополнительной защиты миокарда при использовании севофлурана во время операций с искусственным кровообращением у детей и оценить возможность снижения риска острой сердечной недостаточности, препятствующей ранней активизации.

3. Изучить влияние комплекса антиоксидантов и антигипоксантов на динамику маркеров свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты, а также показатели транспорта и утилизации кислорода в периоперационный период при коррекции сложных врожденных пороков сердца.

4. Разработать и внедрить комплексную методику обработки компонентов крови и кровесодержащих жидкостей с помощью аппаратной аутотрансфузии, обеспечивающую снижение клинико-лабораторных проявлений системной воспалительной реакции после операций с искусственным кровообращением у детей грудного возраста.

5. Обосновать и внедрить методику периоперационного энтерального питания полуэлементными смесями детей грудного возраста с гипотрофией I-II степени как меры

нормализации метаболизма для облегчения ранней активизации и профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

6. На основе анализа клинических показателей доказать эффективность и преимущества ранней послеоперационной активизации как меры, которая улучшает результаты лечения сложных врожденных пороков сердца у детей грудного возраста.

Научная новизна

1. Доказана эффективность изменения протокола анестезиологического пособия во время операций с искусственным кровообращением с целью ранней активизации детей грудного возраста.

2. Обоснована эффективность использования ингаляционной анестезии севофлураном для кардиопротекции при коррекции сложных врожденных пороков.

3. С целью снижения реперфузионного повреждения миокарда, улучшения утилизации кислорода и профилактики полиорганной недостаточности был использован сбалансированный комплекс антиоксидантов (цитофлавин).

4. Обоснована необходимость использования аппарата для аутогемотрансфузии в сочетании с предперфузионной обработкой донорской эритроцитарной взвеси и остаточного объема аппарата искусственного кровообращения для уменьшения системной воспалительной реакции после операций на сердце с искусственным кровообращением.

5. Разработан модифицированный нутритивный протокол для детей грудного возраста с гипотрофией I–II степени с целью быстрой нормализации обменных процессов и ранней активизации больных после операций с ИК.

6. Доказана эффективность ранней активизации детей грудного возраста, оперированных с искусственным кровообращением, для снижения летальности от инфекционных легочных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение методологического подхода, включающего: изменение протокола анестезиологического пособия, комплексного использования аппарата для аутогемотрансфузии, изменение протокола нутритивной поддержки и воздействия на оксидантную систему, способствует снижению времени активизации больных после коррекции врожденных пороков сердца при операциях с искусственным кровообращением. Это проявляется в быстром восстановлении сердечной деятельности, в уменьшении доз и длительности применения

инотропных препаратов, в снижении времени искусственной вентиляции легких и непосредственно реализации системной воспалительной реакции организма, а также снижении количества послеоперационных осложнений.

Разработаны и внедрены новые способы профилактики острой сердечной и дыхательной недостаточности в постперfusionном периоде при операциях у детей грудного возраста по поводу врожденных пороков сердца. Вследствие снижения доз и длительности применения симпатомиметиков, сокращения времени послеоперационной механической ИВЛ и ранней активизации пациентов улучшены непосредственные результаты хирургических вмешательств на сердце.

Внедрение в практику

Предложенные методы комплексной защиты миокарда используются в работе Иркутского кардиохирургического центра, ГБУЗ ИОДКБ, ГБУЗ городской клинической больницы № 7 г. Москвы.

Результаты данного диссертационного исследования применяются в учебном процессе кафедры госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», кафедр анестезиологии и реаниматологии и неотложной педиатрии ИГМАПО-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБНУ «НИИОР».

Положения, выносимые на защиту

1. При реализации ранней послеоперационной активизации детей грудного возраста оптимальной является общая анестезия на основе севофлурана, в том числе с подачей анестетика в контур аппарата искусственного кровообращения, использование севофлурана и назначение комплекса антиоксидантов и антигипоксантов обеспечивает адьювантный кардиопротекторный эффект и улучшает показатели транспорта кислорода.

2. Применение аутотрансфузационной системы, в том числе для предтрансфузационной обработки эритроцитарной взвеси у детей грудного возраста, обеспечивает снижение проявлений системной воспалительной реакции и частоту гемотрансфузий.

3. Периоперационную коррекцию нутритивного статуса целесообразно проводить энтеральными полуэлементными смесями, что обеспечивает нормализацию метаболических показателей, способствует набору массы тела при гипотрофии 1–2 степени, снижает риск

развития назокомиальных пневмоний и облегчает быстрый перевод детей на самостоятельное дыхание.

4. Ранняя активизация детей грудного возраста после операций с искусственным кровообращением по поводу сложных врожденных пороков сердца улучшает результаты лечения, что проявляется уменьшением продолжительности искусственной вентиляции легких, снижением риска послеоперационной сердечной недостаточности, снижением длительности пребывания в палате интенсивной терапии, уменьшением частоты назокомиальных пневмоний и гнойных бронхитов и снижением летальности, обусловленной инфекционными осложнениями.

Апробация результатов работы

Материалы исследования представлены: на IV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2005); научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины» (Иркутск, 2005); I съезде хирургов Сибири и Дальнего Востока (Улан-Удэ, 2005); Российско-Японском симпозиуме (Красноярск, 2005); научно-исследовательской конференции «Актуальные вопросы клинической медицины» (Иркутск, 2006); материалы диссертации доложены на заседании научного совета ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН (Москва, 2006); на РАСХИ 7-ой Научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургических инфекций» (Москва, 2008), 6-ой Всероссийской научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии» (Петрозаводск, 2008), Всероссийской научно-практической конференции «Скорая помощь 2008» (Санкт-Петербург, 2008), на 6-ом Межрегионарном научно-практическом симпозиуме «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии, реаниматологии» (Геленджик, 2009), VI межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2009), Республиканской межрегиональной конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Улан-Удэ, 2009), Съезде анестезиологов-реаниматологов Забайкальского края (Чита, 2009); на XVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2010), VII Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2010), VIII Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2011), IX Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2012), X Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2013), XI Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии»

(Иркутск, 2014), XII Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2015).

По теме диссертации опубликовано 57 научных работы, 15 из них – в журналах, рекомендованных ВАК.

Объём и структура диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования и характеристик изучаемых групп, шести глав собственных наблюдений, заключения, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Текст изложен на 258 страницах машинописи, иллюстрирован 59 таблицами и 60 рисунками. Библиография включает 432 источника, из них 233 – на русском и 199 – на иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены результаты хирургического лечения 422 детей, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца в отделении кардиохирургии на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутской областной ордена «Знак почета» клинической больницы. Обследование и лечение было проведено с 2005 по 2015 гг.

Концепция органопротекции и ранней активизации детей при операциях с искусственным кровообращением сформирована по 6-ти направлениям. В соответствии с этапами воздействия на организм факторов оперативного вмешательства пациенты распределены на 5 групп исследования, в каждой из которых выделены основная группа и группа(ы) клинического сравнения.

В работу включены следующие клинические исследования: 1) обоснование оптимальной методики общей анестезии. Фармакологическое прекондиционирование миокарда – 58 детей; 2) изменение антиоксидантного статуса – 53 ребенка; 3) применение кровесберегающих технологий с целью органопротекции – 65 детей; 4) периоперационная коррекция нутритивного статуса у детей до года с гипотрофией I-II степени – 61 ребенок; 5) комплексная оценка эффективности нового методологического подхода – 185 больных.

Пациентам проведены операции радикальной коррекции следующих пороков: нерестриктивные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, полная и

неполная форма АВК, частичный аномальный дренаж легочных вен, дефект межпредсердной перегородки + стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки + дефект межпредсердной перегородки + стеноз легочной артерии.

Характеристика клинических групп

В разделе обоснование оптимальной методики общей анестезии и фармакологического прекондиционирования миокарда было проведено рандомизированное контролируемое исследование (распределение по группам во всех случаях рандомизации проводили два сотрудника, которые не входили в число лечащих врачей и не принимали участие в исследовании.) Было обследовано 89 детей с врожденными пороками сердца в возрасте до года. В данное исследование включены 60 пациентов. Критерии включения и исключения в рандомизированных группах были одинаковыми.

Критериями включения были: 1) отсутствие аллергических реакций на медикаменты; 2) отсутствие бронхиальной астмы; 3) дети в возрасте до года и рожденные после 37-й недели беременности; 4) отсутствие воспалительных процессов сердца (бактериальные или вирусные эндокардиты, перикардиты); 5) операция на сердце впервые; 6) отсутствие заболеваний печени; 7) отсутствие почечной недостаточности; 8) отсутствие у детей генетически обусловленных наследственных заболеваний.

Критерии исключения: 1) отказ родителей или официальных опекунов от дальнейшего участия в исследовании; 2) отклонение от намеченного плана операции; 3) кровотечение или кровопотеря в послеоперационном периоде более 2–3 мл/кг/час в первые 6 часов; 4) рестернотомия.

С учетом рандомизации дети, соответствующие критериям включения, были разделены на три группы в зависимости от вида анестезиологического пособия. На основании критериев исключения 2 человека были выведены из исследования. Один пациент из группы 1.1 был исключен из исследования в результате кровотечения в раннем послеоперационном периоде, по поводу чего была проведена рестернотомия. У одного из больных в группе 1.3 был изменен план оперативного вмешательства. В результате 58 детей были включены в исследование. В группу 1.1 вошли 20 детей, которым основной наркоз проводился фентанилом в комбинации с кетамином, во время искусственного кровообращения использовалось обезболивание фентанилом и кетамином. Группу 1.2 составили 20 больных, основной наркоз которым проводился фентанилом и севофлураном, а во время искусственного кровообращения применялся фентанил и пропофол. Группа 1.3 – 18 детей, основное обезболивание осуществлялось фентанилом и севофлураном, с увеличением об. % ингаляционного анестетика

перед началом искусственного кровообращения. Во время ИК в этой группе фентанил сочетался с севофлураном.

В разделе изменения антиоксидантного статуса также исследование было рандомизированным и проспективным. Было обследовано 67 больных с врожденными пороками сердца в возрасте до года. В исследование включены 55 пациентов.

Все пациенты, в зависимости от применяемой методики защиты миокарда, были разделены на две группы. На основании критериев исключения 2 человека были выведены из исследования. Один пациент группы 2.1 был исключен из исследования в результате длительного интраоперационного гемостаза. У одного из пациентов был изменен план оперативного вмешательства. В группе 2.2 было хирургическое кровотечение в послеоперационном периоде. В итоге в исследование включено 53 пациента. В группу 2.1 вошли 28 детей, которым локальная защита миокарда проводилась только препаратом для кардиоплегии Консол® по стандартной методике. В группу 2.2 вошло 25 детей, которым помимо кардиоплегии для защиты миокарда использовали препарат цитофлавин, который вводили в кардиотомный резервуар аппарата искусственного кровообращения на этапе реперфузии.

В разделе кровесберегающих технологий, применяемых с целью органопротекции, исследование было проспективным рандомизированным. Обследовано 72 пациента, в исследование включены 67 детей с врожденными пороками сердца в возрасте до года.

Пациенты, отвечающие критериям отбора, путем рандомизации, в зависимости от применяемой методики были разделены на 2 группы. На основании критериев исключения 2 ребенка были выведены из исследования. Один пациент из группы 3.1 был исключен из исследования в результате длительного интраоперационного гемостаза. В группе 3.2 родители одного ребенка отказались от участия в исследовании. В итоге в исследование включено 65 пациентов.

В группу 3.1 вошел 21 ребенок, ИК проводилось по стандартной методике с добавлением в оксигенатор эритроцитарной массы в первичном объеме заполнения для профилактики нежелательной гемодилиюции. Группа 3.2 представлена 19 детьми, после перфузии в этой группе проводилась обработка остаточного объема кардиотомного резервуара на аппарате для аутогемотрансфузии. Группу 3.3 составили 25 человек. У пациентов этой группы перед заполнением кардиотомного резервуара АИКа эритроцитарную взвесь подвергали предтрансфузионной подготовке путем отмычки аппаратом для аутогемотрансфузии с контролем качества обработки и гематокрита. В последствии сепаратор клеток крови использовали интраоперационно для сбора и отмычки аутокрови и остаточного объема кардиотомного резервуара.

В разделе с использованием модифицированного нутритивного протокола у детей до года с гипотрофией I и II степени исследование также было проспективным, рандомизированным и контролируемым. В данном разделе было изучено 98 случаев, но в исследование включено только 63 пациента с врожденными пороками сердца в возрасте до года.

В группу 4.1 вошли 29 больных, которым питание до операции проводилось адаптивными смесями, а после операции дети переводились на полуэлементные смеси. Группу 4.2 составили 32 ребенка, которые до поступления в клинику получали адаптивные смеси, но за 7–14 дней (в зависимости от степени гипотрофии) до предполагаемой операции были переведены на полуэлементные смеси и в послеоперационном периоде нутритивная поддержка этим детям проводилась посредством полуэлементных смесей.

Не было отмечено межгрупповой разницы по росто-весовым показателям пациентов, времени пережатия аорты и длительности искусственного кровообращения. Группы были гомогенны и сравнимы статистически.

В следующем разделе рассматривалась эффективность ранней активизации детей грудного возраста, оперированных с искусственным кровообращением, как основной методологический подход к анестезиолого-реаниматологическому обеспечению. В данный раздел исследования больные набраны ретроспективно. Всего выделено 2 группы исследования. В группу 5.1 вошло 98 больных, проведение операций в ней не включало специфический методологический поход.

Группу 5.2 составили 87 детей. В этой группе раннюю активизацию обеспечивал специфический методологический подход, который включал: использование анестетика севофлурана как компонент наркоза в качестве кардиопротектора, использование антиоксиданта цитофлавина в момент реперфузии, применение аппарата для аутогемотрансфузии с целью обработки эритроцитарной взвеси и перфузата, подготовка пациентов к операции с помощью изменения нутритивного протокола, в частности, перевод пациентов за 7–14 дней до операции на полуэлементные смеси, а после операции – продолжение кормления полуэлементными смесями.

В группах наблюдения и контроля соблюдались критерии однотипности диагностики, плана оперативного вмешательства, методики проведения наркоза, алгоритма проведения искусственного кровообращения и кардиоплегии. Операцию проводили одни и те же хирурги. В работе с людьми соблюдались этические принципы, предъявляемые статьей 24 Конституции Российской Федерации и Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964). Родителями или официальными

опекунами несовершеннолетних пациентов подписывалось информированное согласие на участие в исследовании.

Методы обследования и диагностики

Диагноз врожденного порока сердца устанавливался в соответствии с анамнезом, результатами клинического обследования, лабораторных и инструментальных данных. Исходно, на приеме у педиатра, у всех пациентов оценивался нутритивный статус: определялась степень гипотрофии, дефицит белка, уровень гемоглобина. В группе 4.1 пациенты до операции продолжали получать стандартные адаптивные смеси, а переход на полуэлементные смеси осуществляли только после операции. В группе 4.2 детей с гипотрофией начинали готовить за 7–14 дней до операции, в послеоперационном периоде они также получали полуэлементные смеси.

В качестве премедикации за 15 минут до поступления в операционную назначали внутримышечно: кетамин 10 мг/кг, дормикум 0,2–0,4 мг/кг, атропин 0,01 мг/кг, димедрол 0,1–0,15 мг/кг веса.

Хирургическое вмешательство, наркоз и перфузия, мониторинг пациентов

Периферическую вену устанавливали накануне операции. Как только ребенок поступал в операционную, подключали мониторинг жизненно важных показателей (АД, ЧСС, SpO₂, температура и т.д.). Во всех группах, кроме 1.2, 1.3 и 5.2, индукция в наркоз осуществлялась препаратами: кетамин в стандартной дозе 1–2 мг/кг и фентанил в дозе 3–4 мг/кг. Для поддержания анестезии в течение операции использовалась постоянная инфузия фентамила 10–12 мкг/кг/час, с помощью инфузомата, а также кетамина – 1–2 мг/кг/час. Миоплегия поддерживалась внутривенным введением тракриума в дозе 0,6 мг/кг веса. После первой расчетной дозы тракриума проводили интубацию трахеи, ИВЛ – наркозным аппаратом «Chirana Venar» (Словакия) по полузакрытому контуру воздушно-кислородной смесью с FiO₂ 0,4–0,5 в режиме нормовентиляции. В условиях общего обезболивания устанавливали катетер в *a. radialis* с помощью открытой или закрытой пункции для проведения постоянного инвазивного мониторирования АД, а также осуществляли пункцию и катетеризацию внутренней яремной вены под контролем аппарата УЗС для инфузии растворов и контроля ЦВД.

Методика анестезии для группы 1.2 отличалась тем, что индукцию в анестезию в данной группе осуществляли севофлураном 2–2,7 об. %, а для поддержания наркоза использовали комбинацию фентанила в дозе 3–10 мкг/кг/час и севофлурана 0,5–2,7 об. %. Во время перфузии наркоз поддерживался фентанилом в дозе 10–15 мкг/кг/час и пропофолом 2–4 мг/кг/час.

Методика анестезии для групп 1.3 и 5.2 также имела отличия: индукцию в анестезию осуществляли севофлураном 2–2,7 об. %, для базовой анестезии применяли внутривенное введение фентанила в дозе 3–8 мкг/кг/час и ингаляцию севофлурана 0,5–2,7 об %. За 5–10 мин перед ИК дозу севофлурана увеличивали до 2,5–3,5 об. % под контролем гемодинамики. Во время искусственного кровообращения севофлуран подавался через специальный дозатор, подключенный к магистрали подачи кислорода в оксигенатор в дозе 1–2 об. %. Ингаляция проводилась под контролем монитора анестезии газов. Параллельно осуществлялась инфузия фентанила в дозе 8–12 мкг/кг/мин.

Экстракорпоральное кровообращение проводили согласно рекомендациям Мищенко Е. Б., 1995; Лурье Г. О., 2002; Gravlee G. P., 2008; Ghosh S., 2009. Канюли устанавливались в восходящую аорту, верхнюю и нижнюю полые вены. ИК проводилось с помощью аппарата «Stockert S3» (Германия), для оксигенации использовали мембранные половолоконные оксигенаторы RX 5 (Terumo, Италия). Для первичного объема заполнения кардиотомного резервуара кроме кристаллоидов и коллоидов использовали отмытую эритроцитарную взвесь, рассчитывая количество по уровню исходного гематокрита, а в группе 3.3 – эритроцитарную массу, обработанную аппаратом для аутогемотрансфузии. Первичный объем заполнения для поддержания оптимальной гемодилюции (гематокрит не менее 28–30 %) у пациентов данного веса составлял 280–320 мл. Гемоконцентратор во время ИК не использовали. Гепарин вводили при первичном заполнении из расчета 25 мг/500 мл перфузата (Shirota K., 2000). Оптимальное активированное время свертывания крови поддерживали на уровне не ниже 480 с. Во время ИК при наличии показаний могли использоваться гипотензивные препараты и диуретики.

Искусственное кровообращение проводили в условиях субнормотермии 30–34 °C, с перфузионным индексом 2,8–3,0 л/мин·м² и средним АД 30–45 мм рт. ст. Во время перфузии мониторировали следующие показатели: среднее АД, ЦВД, диурез, температуру, активированное время свертывания крови. Монитором CDI 500 (Terumo, Япония) в режиме online контролировали: гематокрит, кислотно-щелочное состояние и газовый состав артериальной и венозной крови.

Кардиоплегический раствор «Консол» в объеме 10 мл/кг под давлением вводился в корень отжатой аорты. После введения расчетного объема данной кардиоплегии

обеспечивалась полная электромеханическая остановка сердца на 30 мин, после чего введение кардиоплегического раствора повторяли.

Пациентам группы 1.3 кроме кардиоплегии с целью кардиопротекции использовали препарат севофлуран, который вводили через специализированный испаритель во время перфузии в аппарат экстракорпорального кровообращения. В группе 2.2 в качестве дополнительной защиты миокарда на этапе ишемии и реперфузии использовали комплекс антиоксидантов и антигипоксантов (цитофлавин), который вводили в кардиотомный резервуар АИК в расчетной дозировке 1 мл/кг с момента начала согревания пациента и продолжали в течение 5–10 мин, после чего снимали зажим с аорты. Расчетная доза комплекса антиоксидантов и антигипоксантов (цитофлавин) разводилась в 5%-м растворе глюкозы в соотношении 1 : 1,5.

Интраоперационная эхокардиография проводилась врачом функциональной диагностики с помощью чреспищеводного неонатального датчика 3–8 МГц. С помощью аппарата ATL HDI 5000cv (Philips, Германия) для эхокардиографии рассчитывали следующие показатели: индекс ударного объема (ИУО) и сердечный индекс (СИ). С целью оценки клинической эффективности применяемой методики определяли: показатели тканевого компонента транспорта кислорода, динамику церулоплазмина, трансферрина и сывороточного лактата.

В группе 3.2 проводили обработку остаточного объема кардиотомного резервуара с помощью устройства для аутогемотрансфузии, а в группе 3.3 осуществлялась предтрансфузионная обработка крови, а также послеоперационная обработка остаточного объема кардиотомного резервуара.

Для предтрансфузионной подготовки крови, коррекции периоперационной кровопотери и обработки перфузата после искусственного кровообращения использовали сепаратор клеток крови Electa Dideco (Италия) с объемом колокола 55 мл. Контроль гематокрита, гемоглобина, сатурации венозной крови, газового состава крови в период искусственного кровообращения проводили в режиме реального времени монитором Тегитто CVT CDI500 (Япония).

Операции по коррекции ВПС выполняла одна хирургическая бригада по одной и той же методике.

В соответствии со стандартной методикой, принятой в клинике, всем детям после снятия зажима с аорты начинали внутривенную инфузию дофамина в дозе 5 мкг/кг/мин с помощью инфузомата. Если гемодинамика была нестабильной, несмотря на оптимизацию преднагрузки и постнагрузки, то к лечению подключали инфузию адреналина в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин. Инотропную поддержку в послеоперационном периоде продолжали по показаниям, контролем служили клинические критерии адекватности сердечного выброса.

Мониторинг основных показателей гемодинамики обеспечивали кардиомонитором «MP60» (Philips, Германия). КИЦС и электролиты, а также свертываемость крови контролировали общепринятыми лабораторными методами с помощью аппарата «Radiometr», а во время экстракорпорального кровообращения – с помощью монитора CDI (Terumo, Япония).

После окончания оперативного вмешательства пациенты транспортировались в отделение интенсивной терапии (ИТ). В отделении ИТ ИВЛ проводили аппаратами в режиме нормовентиляции.

Протокол антимикробной профилактики формировался с учетом спектра высеиваемости возбудителей и их чувствительности к антибиотикам.

Энтеральное питание детей после операции на сердце с искусственным кровообращением начинали спустя 6–8 часов после поступления ребенка в палату интенсивной терапии. У детей не экстубированных кормление осуществлялось через назогастральный зонд. Контроль усвоения смеси осуществлялся по сбросу через открытый назогастральный зонд. Объем кормления ребенка рассчитывался в соответствии с возрастом, а также с учетом тяжести послеоперационного состояния и составлял 100–120 ккал/кг/сутки. Бифидумбактерин назначался с первых суток послеоперационного периода с целью профилактики дисбактериоза.

Для оценки нутритивного протокола исследовали результаты клинических и лабораторных показателей, которые определяли аппаратом Beckman (Германия), уровень гемоглобина – аппаратом Sysmex KX-21N (Япония).

Прибавка веса тела контролировалась каждые сутки в утреннее и вечернее время, но в исследование вошли данные 5-х и 10-х послеоперационных суток. Адекватной прибавкой считался набор веса не более 1 % в сутки.

Результаты обследования каждого пациента обработаны и представлены для дальнейшего изучения в виде электронных таблиц. Необходимый объем выборки при планировании исследования был определен по номограмме с использованием параметров стандартизованной разницы уровня значимости и мощности. С помощью программ «Microsoft Excel – 2010» и «Statistica 10.0 for Windows» (Stat Soft inc., США) проводилась статистическая обработка полученных результатов. С помощью тестов Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и Лильефорса определялась нормальность распределения. Характер распределения большинства полученных значений оказался нормальным, но для анализа использовались методы как параметрической, так и непараметрической статистик. Параметры эффективности использования разработанного метода соответствуют требованиям CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе данной работы лежит анализ результатов оперативного лечения 422 детей. Полученные результаты распределялись по пяти разделам. В 4-х разделах было проведено рандомизированное контролируемое исследование, больные для пятого раздела были набраны ретроспективно.

В первом разделе рассматривалось влияние на раннюю активизацию различных вариантов анестезии. Для этого сравнили три различных варианта анестезиологического пособия у детей грудного возраста.

Выполненные в этом разделе исследования дают основания заключить, что использование севофлурана в качестве компонента анестезии при операциях с искусственным кровообращением способствует расширению возможностей ранней активизации детей грудного возраста. Применение севофлурана в качестве основного компонента анестезии, с одной стороны, обеспечивает максимальную стабильность гемодинамических показателей в предперфузационный период, а с другой – увеличивает вероятность ранней активизации детей грудного возраста после операций с искусственным кровообращением. Несмотря на то, что достоверных различий в показателях доперфузационной гемодинамики между группами не было, значения СИ и ИУО снижались перед канюляцией в группе 1.1 на 8 % ($p_w = 0,04$) и на 15 % ($p_w = 0,04$), а в группе 1.2 – на 6 % ($p_w = 0,04$) и на 11 % ($p_w = 0,04$) по сравнению с исходными данными, что, предположительно, объясняется влиянием больших доз фентанила в этих группах.

Доза и общий объем использованного за операцию фентанила снижались в группах, где для ингаляции применяли севофлуран. Общая доза фентанила в группе 1.1 была значимо выше, чем в группе 1.2, на 24 % ($p_U = 0,001$) и в группе 1.3 – на 30 % ($p_U = 0,0001$). При этом, перед ИК в группе 1.1 дозировки фентанила были больше, чем в группе 1.2, на 24 % ($p_U = 0,002$), а в группе 1.3 – на 31 % ($p_U = 0,0002$), а после ИК – на 22,4 % ($p_U = 0,0002$) по сравнению с группой 1.2 и на 31 % ($p_U = 0,0002$) более, чем в группе 1.3. Аналогичные тенденции регистрировались и при анализе количества фентанила. Данный показатель снижался в группе 1.3 по сравнению с группой 1.1 на 34 % ($p_U = 0,003$) и на 29 % ($p_U = 0,01$) в группе 1.2. Выявлено, что количество фентанила, применяемого интраоперационно, снижалось, в том числе и в постперфузионном периоде, что способствовало ранней активизации детей грудного возраста.

Изучение времени пробуждения больных и продолжительности ИВЛ свидетельствует о снижении данных показателей в группах, где в качестве компонента анестезии применялся севофлуран (группы 1.2 и 1.3). В контрольной группе 1.1 время пробуждения было длиннее на

39 % ($p_U = 0,001$) и на 48,8 % ($p_U = 0,0003$), а продолжительность ИВЛ увеличивалась на 55 % ($p_U = 0,003$) и на 57,7 % ($p_U = 0,0003$) в сравнении с группами 1.2 и 1.3 соответственно (рисунки 1 и 2). Количество реинтубаций в группах не отличалось, что оценивалось, как правильная тактика активизации пациентов и соблюдение протокола перевода на самостоятельное дыхание. На заключительном этапе исследования выполнили комплексный анализ эффективности использования севофлурана для ранней активизации детей в послеоперационном периоде.

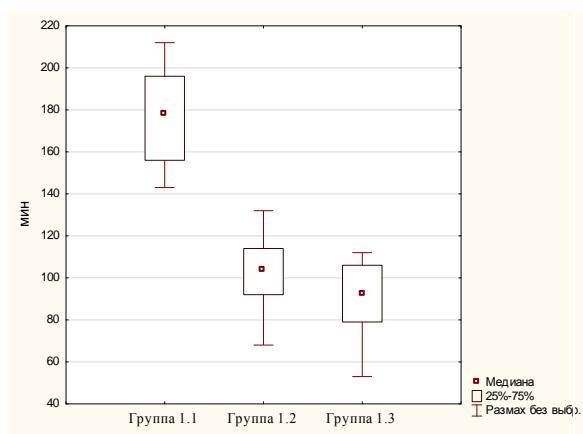


Рисунок 1. – Продолжительность периода пробуждения детей после операций

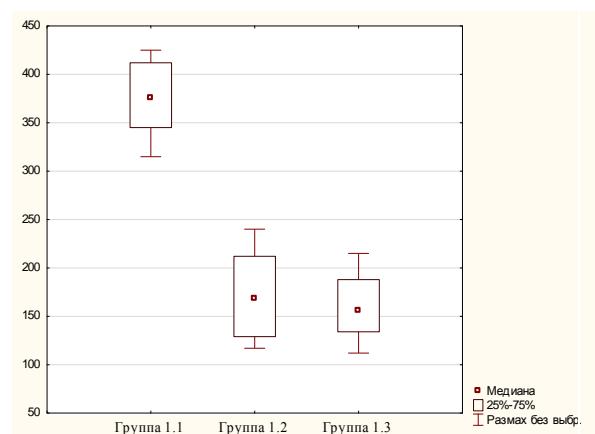


Рисунок 2. – Длительность ИВЛ после операции

Рассматривали существенные отличия, как абсолютных, так и относительных рисков ИВЛ более 6 часов, достоверная разница отмечена между группами 1.1 и 1.3 (18 % и 51 % соответственно), и между группами 1.1. и 1.2 (15 % и 43 % соответственно). Между группами 1.2 и 1.3 (в обеих группах использовался севофлуран, но на разных этапах операции) цифры рисков продленной ИВЛ ниже, что говорит об отсутствии различий эффективности этих методов анестезиологического пособия, с точки зрения развития данного осложнения. Наши выводы подтверждаются сравнением показателя NNT – количество больных, которых необходимо пролечить методикой импульсного применения севофлурана и его подачи в контур аппарата ИК (группа 1.3), а также группы, где севофлуран не использовался (группа 1.1) чтобы избежать одного неблагоприятного исхода – 5,5. При сравнении групп 1.1 и 1.2 количество больных составило 6,6, а для групп 1.2 и 1.3 количество таких больных составило 33, что является клинически неэффективным.

Сравнительный анализ показал, что по большинству изучаемых показателей, преимущественно важных для ранней активизации (дозировка фентанила, время пробуждения, длительность послеоперационной ИВЛ), группа больных, у которых для анестезии

использовали комбинацию фентанила, севофлурана и пропофола (группа 1.2) приближалась к показателям группы 1.3.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что общая анестезия с использованием севофлурана имеет существенные преимущества перед внутривенной методикой на основе кетамина и фентанила. Ингаляция севофлурана с подачей в оксигенатор аппарата ИК оказалась вполне эффективной у детей грудного возраста. Вместе с тем, именно такая методика, предположительно, может позволить реализовать кардиопротекторные эффекты анестетика, обусловленные анестетическим прекондиционированием. Этому аспекту применения севофлурана посвятили следующий раздел работы.

Исследования, выполненные во втором разделе, подтверждают, что использование севофлурана в течение операций с ИК и кардиоплегией обеспечивает дополнительную кардиопroteкцию. Оценка биохимического маркера кардиопротекции – содержания в крови кардиоспецифического тропонина I в ранний послеоперационный период свидетельствует о том, что в наибольшей степени кардиопroteкция, видимо, обусловленная прекондиционирующим и, возможно, посткондиционирующим эффектом галогенсодержащего анестетика, выражена при использовании непрерывной подачи севофлурана и его использовании во время ИК (подача в контур аппарата ИК) (группа 1.3). При такой методике уровень кардиомаркера был на 40 % ниже, чем в группе, в которой севофлуран не использовали ($p_U = 0,03$) (рисунок 3).

Большинство изученных клинических и функциональных показателей также дает основание оценить, как наиболее выраженный, дополнительный кардиопротекторный эффект при непрерывном применении севофлурана и его подаче в контур аппарата ИК.

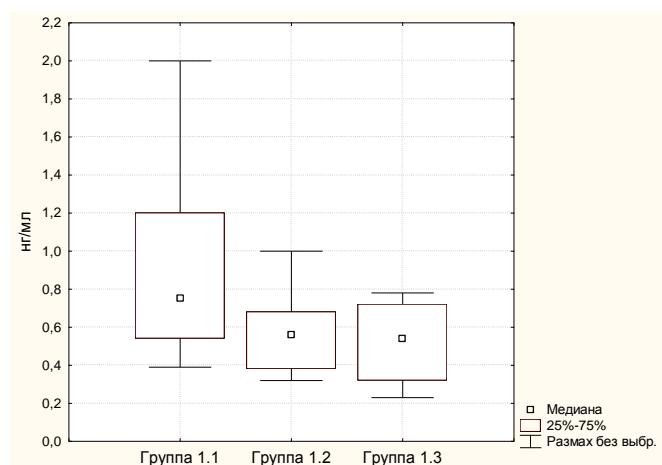


Рисунок 3. – Значения тропонина I после операций с ИК у обследованных больных

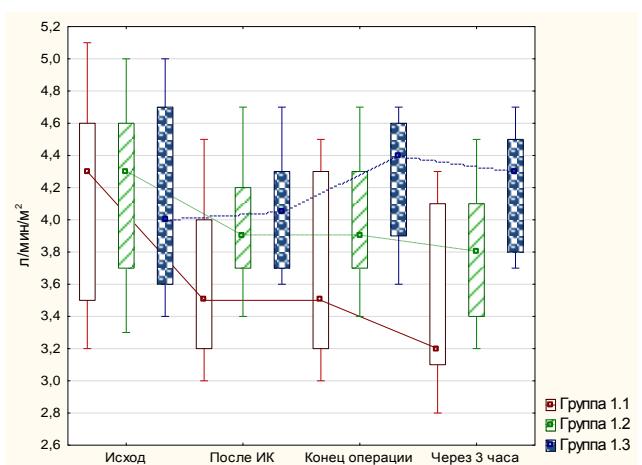


Рисунок 4. – Динамика СИ у детей выделенных групп на этапах исследования

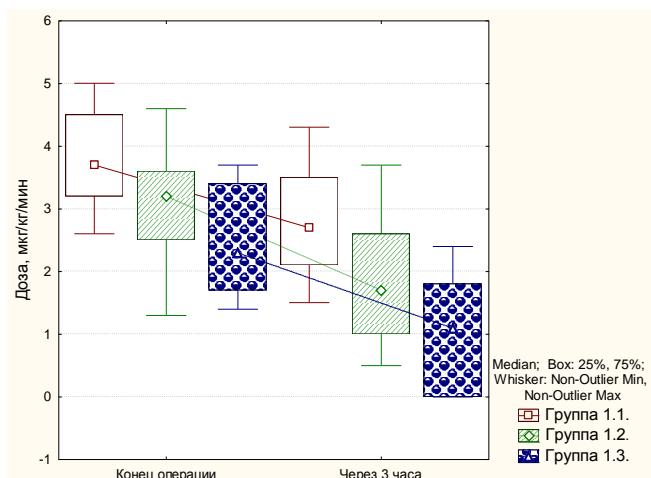


Рисунок 5. – Дозы дофамина, использовавшиеся у оперированных детей

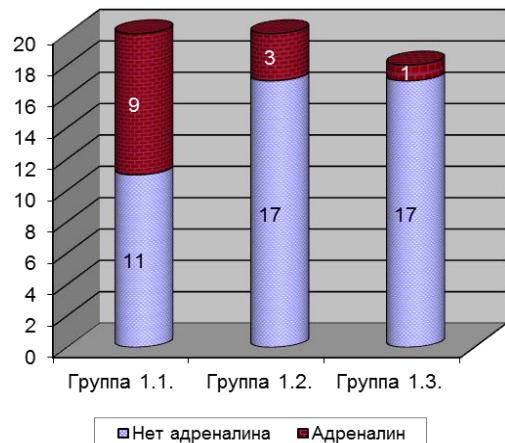


Рисунок 6. – Частота использования адреналина у обследованных больных

У детей этой группы по сравнению с группой, где эту методику не использовали, было значимо короче время восстановления сердечной деятельности и благоприятнее изменение гемодинамических показателей в постперфузионный и послеоперационный период.

В этой группе регистрировали лучшие показатели насосной функции сердца (СИ, ИУО) на этапах после ИК, в конце операции и через 3 часа после окончания хирургического вмешательства (рисунок 4). Вместе с тем, обратили внимание, что некоторые клинико-функциональные показатели в группе больных, получавших севофлуран только в пред- и постперфузионный период (группа 1.2), были лучше, чем в группе 1.1, и не отличались от показателей группы 1.3: (рисунки 5, 6) это относилось к таким важным критериям, как значения СИ и ИУО на ряде этапов исследования, а также частоте постперфузионных нарушений ритма сердца. Поэтому на заключительном этапе исследования выполнили комплексный анализ эффективности использования севофлурана для снижения риска периоперационной миокардиальной дисфункции.

Установили, что существенные отличия, как в абсолютных, так и относительных рисках развития миокардиальной дисфункции в послеоперационном периоде, также отмечены между группами 1.1 и 1.3 (32 % и 53,2 % соответственно), и между группами 1.1 и 1.2 (25 % и 42 % соответственно). Между группами 1.2 и 1.3 (в обеих группах использовался севофлуран, но на разных этапах операции) цифры рисков развития миокардиальной дисфункции несколько ниже, что говорит о меньшем различии эффективности данных методов анестезиологического пособия с точки зрения кардиопротекции. Данное заключение подтверждает также показатель NNT – количество больных, которых необходимо пролечить методикой непрерывного применения севофлурана и его подачи в контур аппарата ИК (группа 1.3) меньше на 77,8 % в

отличие от сравнения с группой 1.2 – на 22,5 % (группа, где севофлуран применялся до и после перфузии).

Выполненные в третьем разделе исследования дают основания заключить, что использование комплекса антиоксидантов и антигипоксантов (цитофлавин) в период реперфузии миокарда при операциях с искусственным кровообращением по поводу сложных пороков сердца у детей грудного возраста является эффективной мерой усиления анестезиологической защиты.

Сопоставление динамики церулоплазмина и трансферрина позволяет сделать вывод, что воздействие на организм комплекса антиоксидантов и антигипоксантов эффективно снижает стрессовые эффекты реперфузионного периода, проявляющиеся в повышении активности окислительных процессов и снижении эффективности антиоксидантной защиты (рисунки 7, 8). В контрольной группе зарегистрировали постепенное, но устойчивое повышение содержания церулоплазмина, который в первые-пять сутки после операции был выше исходного уровня на 22–45 % ($p < 0,001$).

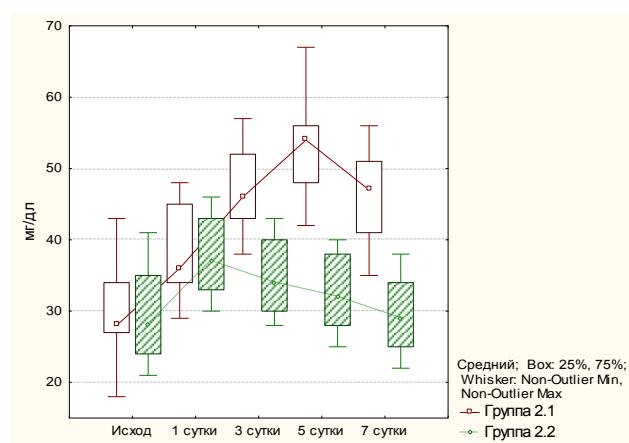


Рисунок 7. – Динамика церулоплазмина в периоперационном периоде

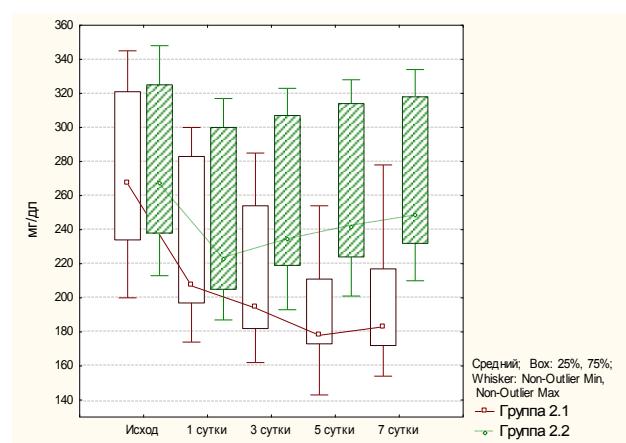


Рисунок 8. – Динамика уровня трансферрина в периоперационном периоде

При использовании цитофлавина в первые послеоперационные сутки уровень церулоплазмина кратковременно повышался на 19 % по сравнению с исходными значениями ($p = 0,007$), в дальнейшем снижаясь, со значимыми отличиями от цифр контрольной группы ($p < 0,05$).

Содержание трансферрина в крови у больных контрольной группы на первые-пять сутки послеоперационного периода снижалось по сравнению с исходным уровнем на 16–29 % ($p < 0,05$). При назначении цитофлавина уровень трансферрина в первые сутки после операции снижался на 13 % ($p = 0,01$), а затем начинал увеличиваться. В результате, значения показателя были значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Учитывая, что конечной точкой приложения эффекта антигипоксантов являются процессы утилизации кислорода в периферических тканях, на следующем этапе исследования изучили показатели кислородотранспортной функции (рисунок 9).

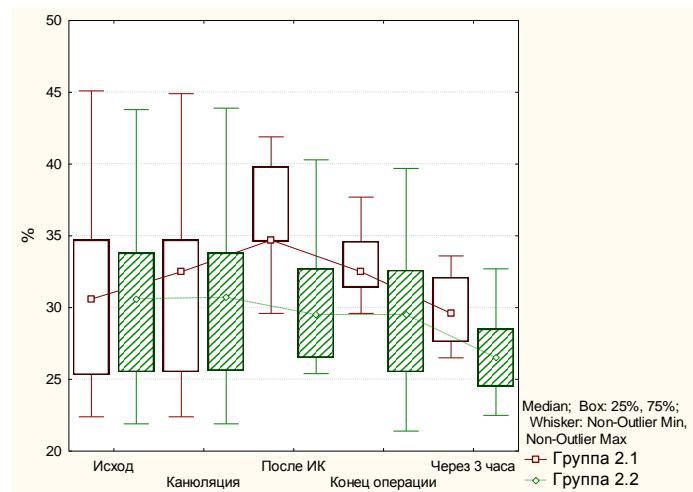


Рисунок 9. – Периоперационные значения коэффициента экстракции кислорода

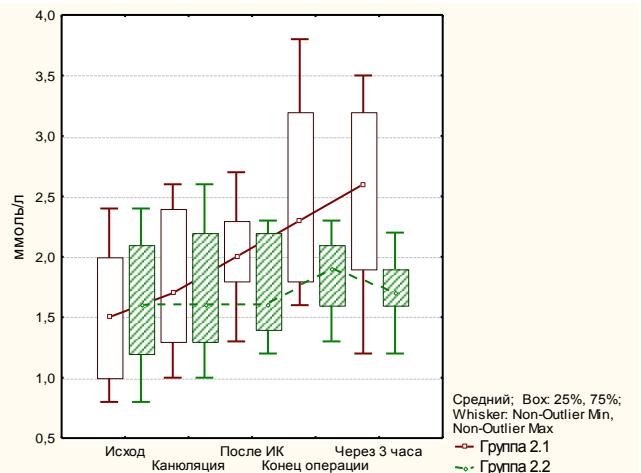


Рисунок 10. – Периоперационная динамика лактата

Установили, что у больных, которые получали комплекс антиоксидантов и антигипоксантов, состояние транспорта кислорода было более благоприятным, чем в контрольной группе. При использовании цитофлавина после ИК обеспечивались стабильный КУО₂ – 29,50 (26,50–32,70) % – и практически нормальные значения SvO₂ – 65,90 (64,30–72,30) % без какой-либо тенденции к «транспорт-зависимому потреблению» кислорода. В контрольной группе КУО₂ на этом этапе увеличивался до 34,70 (34,60–39,80) %, SvO₂ снижалось до 60,30 (58,70–64,50) %. В результате через 3 часа после операции проявлялась отчетливая тенденция к «транспорт-зависимому потреблению» кислорода – линейная прямая корреляционная связь между IVO₂ и IDO₂ приближалась к тесной: $r = 0,69$ ($p = 0,004$).

«Транспорт-зависимое потребление» кислорода может являться патогенетическим механизмом тканевой гипоксии, важнейшим признаком которой является избыточная продукция лактата (рисунок 10). В конце операции у больных, получивших цитофлавин, уровень лактатемии был существенно ниже, чем в контроле: 1,9 (1,6–2,1) и 2,3 (1,8–3,2) ммоль/л ($p = 0,009$). Аналогичная закономерность сохранялась и через 3 часа после операции: 1,7 (1,6–1,9) и 2,6 (1,9–3,2) ммоль/л ($p = 0,001$). При этом, в конце операции и в раннем послеоперационном периоде прослеживалась тесная связь между КУО₂ и лактатемией: $r = 0,73$ –0,75 ($p < 0,01$).

Стабильный уровень утилизации кислорода в периферических тканях в сочетании с меньшей продукцией лактата подтверждает удовлетворительное состояние аэробного

метаболизма в периферических тканях и может свидетельствовать о благоприятном гистоспецифическом эффекте комплекса антиоксидантов и антигипоксантов.

Вместе с тем, описанные процессы могли быть связаны с состоянием центральной гемодинамики и насосной функцией сердца, определяющими лучший уровень IDO₂. Выполненный анализ показал, что у больных, получивших цитофлавин на этапе реперфузии миокарда, быстрее стабилизируется сердечный ритм, а частота аритмий в ранние сроки после ИК в 4,5 раза реже ($p = 0,02$). В дальнейшем, вплоть до конца операции у этих детей поддерживался более высокий, чем в контрольной группе СИ: 3,3 (3,1–3,6) – 3,4 (3,2–3,7) л/мин/м² и 3,0 (2,6–3,2) – 3,2 (2,9–3,4) л/мин/м² ($p = 0,01$). Интересной особенностью гемодинамического профиля у детей, получивших цитофлавин, явилось значимое увеличение в постперфузионный период ИУО: с 27,6 (25,4–29,7) до 30,6 (29,4–31,2) мл/м² ($p < 0,05$). В контрольной группе такой закономерности не наблюдали, ИУО сохранялся на исходном уровне. У больных этой группы уровень лактатемии обратно пропорционально зависел от значений ИУО в постперфузионный и послеоперационный период ($r = -0,53$ – $-0,64$; $p < 0,05$), а IVO₂ прямо зависел от СИ ($r = 0,66$ – $0,71$; $p < 0,01$). Для детей, получивших комплекс антиоксидантов и антигипоксантов, параметры насосной функции сердца не влияли ни на лактатемию, ни на IVO₂, что подтверждает лучшее состояние периферической утилизации кислорода в этой группе.

Гемодинамический статус в постперфузионный период мог зависеть от активности симпатомиметической терапии. Частота назначения адреналина в контрольной группе была выше, чем у больных, получивших цитофлавин, после ИК в 2,5 раза ($p < 0,05$), а через 3 часа после операции – в 5,4 раза ($p < 0,05$). Дозировки адреналина в контрольной группе были выше после ИК в 2,5 раза ($p < 0,05$) и в конце операции – в 3,2 раза ($p < 0,05$).

В аспекте реализации ранней активизации важно отметить, что использование адреналина в постперфузионный период оказалось достоверным предиктором длительности послеоперационной ИВЛ: $p = 0,0004$ ($r = 0,74$).

Для максимально достоверной оценки клинической эффективности использованной методики интраоперационной защиты изучили влияние применения комплекса антиоксидантов и антигипоксантов на риск СН в периоперационный период. Снижение абсолютного риска (САР) этого осложнения составило 15 % (ДИ 5,2–52,3), относительного риска 34,8 % (ДИ 12,6–63,4). Показатель NNT составил 6,6 (ДИ 2,9–11,8). Эти результаты, полученные в результате анализа по требованиям CONSORT, подтвердили эффективность назначения цитофлавина для снижения риска периоперационной СН. Последняя явилаась высоко достоверным предиктором длительности послеоперационной ИВЛ: $p = 0,0001$ ($r = 0,73$).

У детей, организм которых защищался комплексом антиоксидантов и антигипоксантов, продолжительность послеоперационной ИВЛ сократилась по сравнению с контролем в 1,6 раза ($p = 0,003$) и составила 300,0 (243,0–354,0) мин.

Таким образом, выполненные исследования продемонстрировали высокую эффективность комплекса антиоксидантов и антигипоксантов для улучшения periоперационной защиты миокарда и позволяют реализовать раннюю активизацию детей после кардиохирургических операций.

Четвертый раздел посвящен использованию донорской эритроцитарной массы в перфузиологии, возможностям ее обработки с целью снижения нежелательных реакций организма на искусственное кровообращение.

Примененный в этом разделе нашей работы способ обработки крови помогает не только подготовить к заполнению контура аппарата искусственного кровообращения донорскую эритроцитарную массу, но и снизить, за счет обработки резидуального объема АИКа, количество факторов, способствующих ССВО в постперфузионном периоде.

Полученные результаты доказывают, что комплексное применение АТС, помимо снижения интраоперационной кровопотери, обеспечило эффективную профилактику системной воспалительной реакции, характерной для операций с ИК. Об этом свидетельствует отчетливое снижение лейкоцитоза в первые послеоперационные сутки. В группе больных, где АТС применяли по разработанной методике (группа 3.3), лейкоцитоз составил $15,8 (14,7 - 17,6) \cdot 10^9$ клеток/л против $21,1 (19,5 - 23,4) \cdot 10^9$ клеток/л ($p = 0,0001$) в контрольной группе. Выраженность лейкоцитарной реакции в группе больных, где АТС применяли, традиционно занимала промежуточное положение: была меньше, чем в контроле ($p = 0,008$), но больше, чем в группе 3.3 ($p = 0,01$) (рисунок 11).

Выраженная воспалительная реакция у обследованных детей подтверждалась многократным приростом уровня СРБ в первые сутки после операции. В контрольной группе этот прирост стабильно сохранялся вплоть до пятых суток: $64,6 (58,9 - 67,8) - 68,3 (65,8 - 69,2)$ мг/л. При комплексном применении АТС к пятym суткам содержание СРБ в крови уменьшалось с $58,6 (57,3 - 64,4)$ до $41,6 (37,8 - 45,6)$ мг/л ($p < 0,05$). Сходная динамика зарегистрирована и при традиционном использовании АТС, но значения показателя на пятые сутки были больше ($p = 0,02$), чем в группе 3.3 – $46,7 (43,7 - 54,3)$ мг/л (рисунок 12).

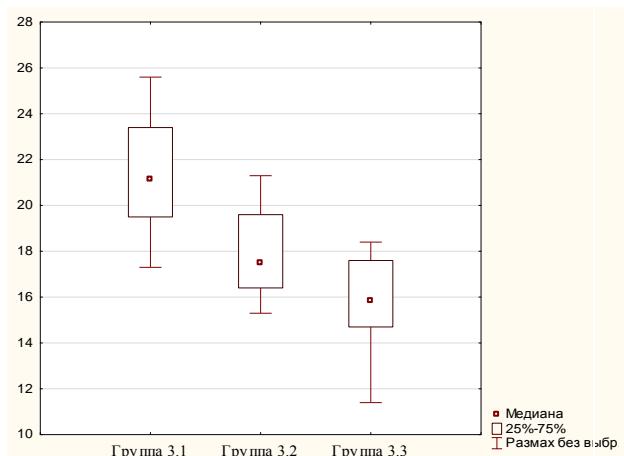


Рисунок 11. – Уровень лейкоцитов в первые сутки после операции

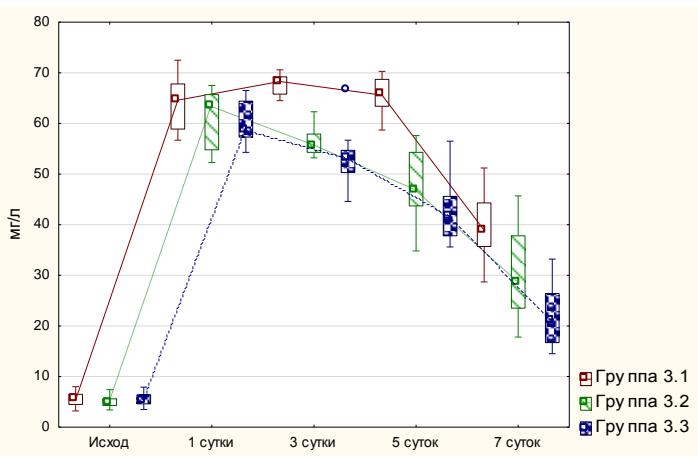


Рисунок 12. – Динамика С-реактивного белка

Изучение периоперационного статуса продемонстрировало, что комплексное применение АТС обеспечивает уменьшение продукции провоспалительного ИЛ-6, уровень которого в первые сутки после операции составлял 62,5 (54,2–67,8) пг/мл по сравнению с 76,8 (69,5–78,9) пг/мл в контрольной группе больных ($p = 0,0002$). Степень послеоперационного прироста цитокина в группе 3.2 занимала промежуточное положение и была больше ($p = 0,03$), чем при комплексном использовании АТС по разработанной методике, но меньше по сравнению с группой контроля ($p = 0,0008$). Межгрупповые отличия в динамике противовоспалительного ИЛ-10 были менее выражены: разницы между контрольной группой и больными группами 3.2 не было. Тем не менее, индекс ИЛ-6/ИЛ-10, интегрально отражающий выраженностъ активации воспалительного каскада, подтвердил эффективность применения АТС. Использование последней для сбора кровесодержащих жидкостей и отмычки остаточного объема АИК обеспечило в первые сутки после операции уровень отношения ИЛ-6/ИЛ-10 7,6 (5,4–9,8) в сравнении с 10,6 (7,4–12,9) в контрольной группе ($p = 0,02$). При комплексном применении АТС отношение ИЛ-6/ИЛ-10 было еще меньше и составило 5,1 (3,1–7,1), значимо отличаясь от показателя двух других групп ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о значительно менее выраженной послеоперационной активации цитокинового каскада при комплексном использовании АТС, что объясняет менее выраженные признаки системной воспалительной реакции. Полагаем, что уменьшение системной воспалительной реакции после операции с ИК у детей первого года жизни значительно облегчает раннюю активизацию этой категории больных.

При оценке эффективности АТС для уменьшения показаний к гемотрансфузии и профилактики периоперационной анемии установили, что традиционное и комплексное применение АТС обеспечило у детей грудного возраста нормальный послеоперационный уровень гемоглобина – 115 (114–116)–117 (115–117) г/л – и полностью удовлетворительное

состояние кислородного транспорта при снижении потребности в гемотрансфузиях в 2,7–2,9 раза ($p < 0,05$).

Можно полагать, что комплексное применение АТС, снижая выраженность системной воспалительной реакции и обеспечивая быструю нормализацию уровня гемоглобина, облегчило послеоперационную раннюю активизацию: продолжительность ИВЛ снизилась, по сравнению с контрольной группой, в 2 раза ($p = 0,0003$).

Для интегральной оценки клинической эффективности комплексного применения АТС изучили риск удлинения госпитализации до 10 суток и более. Исследование выполнили в соответствии с требованиями CONSORT. Снижение абсолютного риска (САР) такого осложнения при комплексном применении АТС составило 21 % (ДИ 5,8–33,7), снижение относительного риска (СОР) – 63,6 % (ДИ 38,2–85,2). Показатель NNT составил 3, что является клинически значимым: для того, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода, было необходимо пролечить трех больных, что подтверждает эффективность изученного метода.

Пятый раздел работы раскрывает возможности ранней активизации пациентов после операций с искусственным кровообращением с помощью изменения протокола питания у детей с исходной гипотрофией I–II степени.

Результаты исследования, выполненного в данном разделе, дают основания заключить, что изменение протокола энтерального питания обеспечивает раннюю активизацию у детей грудного возраста.

Уровень белка и альбуминов в группе, где использовался измененный нутритивный протокол, был значимо выше, чем в группе сравнения. В группе 4.2 белок отличался от показателей группы 4.1 и был выше еще перед операцией на 6,2 % ($p_U = 0,03$), а в послеоперационном периоде в первые сутки на 7,1 % ($p_U = 0,007$), трети – на 8,6 % ($p_U = 0,01$), пятые – на 7 % ($p_U = 0,01$) и десятые сутки – на 7,5 % ($p_U = 0,02$). Аналогичная динамика наблюдалась и в значениях альбумина: он был выше группе 4.2 на этапах: перед операцией – на 6,4 % ($p_U = 0,03$), на трети – на 7,5 % ($p_U = 0,005$), пятые – на 9,8 % ($p_U = 0,0005$) и на 9,4 % ($p_U = 0,0001$) – на десятые сутки после операции (рисунок 13).

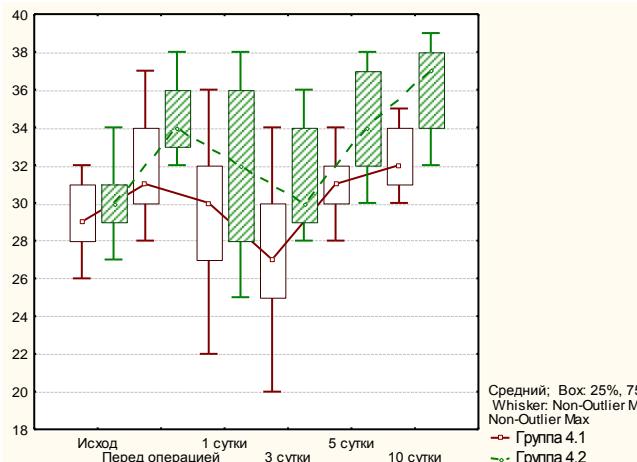


Рисунок 13. – Уровень альбумина

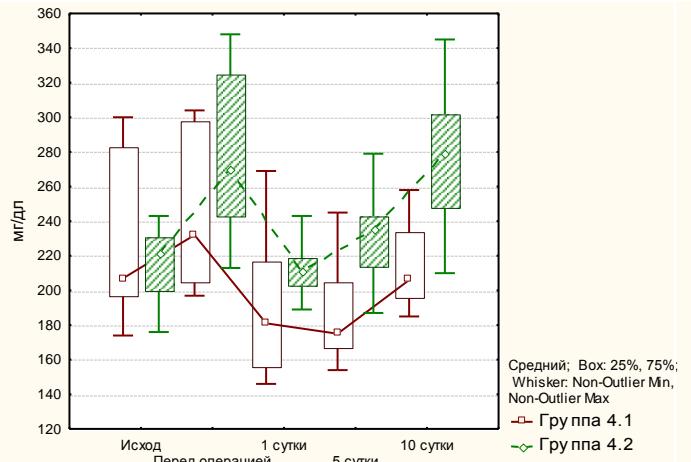


Рисунок 14. – Динамика трансферрина во время и после операции

Уровень гемоглобина и трансферрина в группе, где использовался модифицированный протокол питания (группа 4.2) увеличивался перед операцией, а в послеоперационном периоде не снижался и сохранялся на более высоком уровне, чем в группе сравнения. Таким образом, гемоглобин был выше в группе 4.2 перед операцией на 7 % ($p_U = 0,01$), трансферрин – перед операцией на 12,1 %, в первые сутки – на 10,5 %, на 5-е сутки – на 21,1 %, а на 10-е сутки – на 21,9 % выше в группе 4.2, по сравнению с группой 4.1 (рисунок 14).

В группе, где применялся измененный нутритивный протокол, снижался уровень катаболизма. Уровень мочевины в группе 4.2 был нормализован к пятым суткам после операции – на 24,3 % ($p_U = 0,01$), и на 10-е сутки – на 23,2 % ($p_U = 0,01$) отличался от группы сравнения.

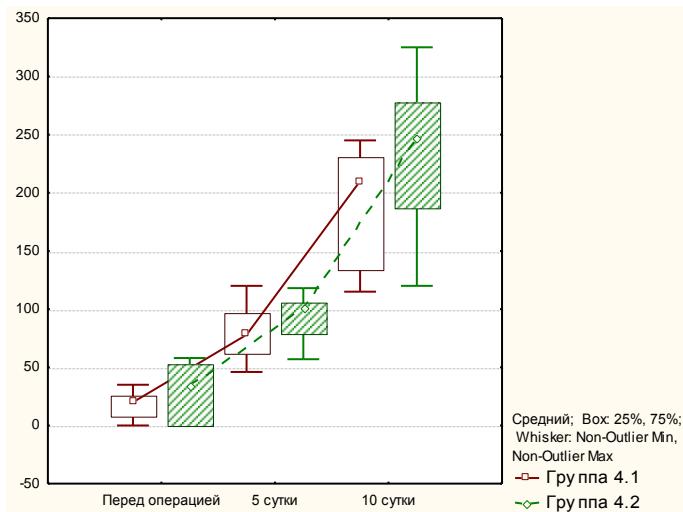


Рисунок 15 – Динамика прибавки массы тела

Как следствие данного процесса, быстрее нарастала прибавка веса тела в группе с применением нового протокола энтерального питания как перед операцией ($p_U = 0,04$), так и на 5-е ($p_U = 0,004$), а также 10-е ($p_U = 0,01$) сутки послеоперационного периода (рисунок 15).

Клинически отмечено сравнительное снижение длительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде: в группе 4.2 она была меньше по сравнению с группой 4.1 ($p_U = 0,0004$).

В группе 4.2 снижалось количество случаев использования парентерального питания. Так, в группе 4.1 процент применения парентерального питания составил 32, а в группе 4.2 – 3,1, $p_F = 0,01$ (таблица 1).

Таблица 1 – Количество случаев использования парентерального питания (медиана, квартили)

Параметр	Группа 4.1 $n = 29$	Группа 4.2 $n = 32$	p
Число пациентов	7/22 (32 %)	1/31 (3,1 %)	0,01

Частота смены антибиотикотерапии в группе 4.1 составила 31 %, что существенно выше, чем в группе 4.2 (6,2 %).

Следовательно, примененный модифицированный метод питания является эффективным с точки зрения ранней активизации детей раннего возраста с гипотрофией I-II степени. Значимость метода подтверждают показатели клинической эффективности, рассчитанные по системе CONSORT. При адекватном питании пациентов с гипотрофией I-II степени снижается частота встречаемости нозокомиальных пневмоний. В группе 4.2 абсолютный риск развития послеоперационных нозокомиальных пневмоний снижается на 14,8 %, относительный риск – на 70 %. Количество больных, которых необходимо пролечить данным методом для того, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода – 6,7, что является клинически значимым.

В шестом разделе мы сравнили группы с методологическим подходом и без него.

Таким образом, результаты данного исследования дают нам возможность заключить, что используемый методологический подход, включающий: изменение анестезиологического пособия, дополнительную защиту миокарда на этапах ишемии и реперфузии, предперfusionную обработку донорской эритроцитарной звезды с постперfusionной обработкой остаточного объема АИКа, а также изменение нутритивного протокола, способствует ранней активизации детей грудного возраста после операций с искусственным кровообращением. Данный факт подтверждается укорочением времени искусственной

вентиляции легких в группе с методологическим подходом (группа 5.2), в 2,5 раза по сравнению с группой 5.1 ($p_U = 0,0003$) (таблица 2).

Таблица 2 – Длительность искусственной вентиляции легких (медиана, квартиль)

Параметр	Группа 5.1 n = 98	Группа 5.2 n = 87	p*
Время ИВЛ	457,0 (412,0–549,0)	203,0 (179,0–218,0)	0,0003

Искусственная вентиляция легких, в данном случае, будет зависеть и от анестезиологического пособия, и состояния миокарда, в частности, отсутствия сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, и снижения воспалительных реакций, инициируемых в первую очередь ИК, а также качеством донорской эритроцитарной взвеси, используемой для заполнений АИКа и, конечно, исходным нутритивным статусом пациента.

Таблица 3 – Встречаемость гнойных бронхитов в группе

Параметр	Группа 5.1 n = 98	Группа 5.2 n = 87	p
Количество человек	39/69	13/74	0,0002

В группе 5.2 снижается количество инфекционных осложнений, таких как гнойные бронхиты ($p_F = 0,0002$) (таблица 3) и нозокомиальные пневмонии ($p_F = 0,0001$) (таблица 4) в послеоперационном периоде, по сравнению с группой контроля 5.1. Данный факт связан, в основном, с ранней экстубацией больных и ранней их активизацией, что дает возможность избежать застоя в легких и присоединения патогенной флоры.

Таблица 4 – Частота встречаемости нозокомиальных пневмоний

Параметр	Группа 5.1 n = 98	Группа 5.2 n = 87	p
Количество человек	32/66	8/79	0,0001

В результате снижения количества осложнений в 2,4 раза уменьшается и длительность нахождения в палате интенсивной терапии в группе 5.2 по сравнению с группой 5.1 ($p_U = 0,0001$) (таблица 5).

Таблица 5 – Продолжительность нахождения детей в палате интенсивной терапии (медиана, квартиль)

Параметр	Группа 5.1 n = 98	Группа 5.2 n = 87	p*
Время, часы	96,00 (84,00–106,0)	38,00 (29,00–47,00)	0,0001

Примечание: * – достоверность отличий по Манну – Уитни

Для того чтобы определить эффективность методологического подхода, было проведено комплексное исследование в соответствии с требованиями CONSORT. За неблагоприятный исход в этом исследовании были приняты смертельные исходы от инфекционных осложнений в послеоперационном исследовании. Было зарегистрировано снижение абсолютного риска смертельного исхода на 10 %, а также снижение относительного риска на 82 %, что является статистически и клинически значимым. Кроме того, выявлено, что для исключения одного неблагоприятного исхода необходимо пролечить 8 детей, данный результат также считается клинически значимым.

В нашем исследовании выделены пять основных факторов, оказывающих негативное влияние на организм детей до года при операциях с искусственным кровообращением, которые потенциально могут иметь исход в виде осложнений, требующих специального лечения. А именно, таковыми могут быть: длительность воздействия на организм препаратов, входящих в анестезиологический протокол, сниженные миокардиальные резервы, глобальная ишемия в период основного этапа операций, реперфузионное повреждение при возобновлении кровотока после кардиоплегии, реализация воспалительной реакции после перфузии, а также исходная гипотрофия I–II степени у пациентов первого года жизни.

В соответствии с исходным состоянием миокарда, объемом предстоящего оперативного вмешательства на сердце, особенностями предоперационной подготовки и технологическими возможностями клиники, необходимо определить методы, которые будут способствовать ранней активизации пациентов грудного возраста, при операциях в условиях искусственного кровообращения.

Результаты данного исследования дают нам возможность заключить, что используемый методологический подход, включающий: оптимизацию анестезиологического пособия, дополнительную защиту миокарда на этапах ишемии и реперфузии, предперфузионную обработку донорской эритроцитарной массы с постперфузионной обработкой резидуального объема АИКа, а также изменение нутритивного протокола, способствуют ранней активизации детей грудного возраста после операций с искусственным кровообращением.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальными для ранней послеоперационной активизации являются методики общей анестезии на основе севофлурана, в том числе при подаче анестетика в контур аппарата искусственного кровообращения, обеспечивающие сокращение, по сравнению с внутривенной анестезией, времени пробуждения детей в 1,6–2 раза, укорачивая искусственную вентиляцию легких в 2,2–2,4 раза и снижая абсолютный риск необходимости этой меры интенсивного лечения в течение 6 часов и более на 15–18 %.

2. При операциях с искусственным кровообращением у детей первого года жизни методики общей анестезии на основе севофлурана, по сравнению с внутривенной анестезией, уменьшают послеоперационный уровень кардиоспецифического тропонина I в 1,3–1,6 раза, обеспечивают лучшую насосную функцию сердца и меньшую потребность в инотропных препаратах, при этом абсолютный риск острой сердечной недостаточности снижается на 25–32 %. Подача севофлурана в контур аппарата искусственного кровообращения не усиливает кардиопротекторный эффект.

3. Назначение комплекса антиоксидантов и антигипоксантов обеспечивает профилактику послеоперационного прироста церулоплазмина и снижения трансферрина, а также поддержание стабильного уровня коэффициента утилизации кислорода (29,5 (26,50–32,70) %) и уменьшение лактатемии в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Усиление анестезиологической защиты детей грудного возраста за счет назначения антиоксидантов и антигипоксантов снижает абсолютный риск сердечной недостаточности на 15 %.

4. Комплексное применение аутотрансфузационной системы, в том числе с целью обработки эритроцитарной взвеси для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения, при операциях у детей грудного возраста не только снижает частоту гемотрансфузий в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой, но и обеспечивает уменьшение послеоперационного прироста С-реактивного белка и степени лейкоцитоза в 1,4 раза и, а также способствует уменьшению на третий сутки после операции отношения интерлейкинов -6 и -10 в 2,1 раза. Абсолютный риск удлинения госпитализации детей при комплексном использовании аппаратной аутотрансфузии снижается на 21 %.

5. Разработанная методика периоперационного энтерального питания полуэлементными смесями, в сравнении с питанием стандартными смесями, обеспечивает нормализацию содержания общего белка, альбуминов и трансферрина в крови перед операцией и в первые 10 суток послеоперационного периода, способствует более быстрому набору массы тела детей с гипотрофией I–II степени, снижает частоту применения парентерального питания в 7 раз,

уменьшает абсолютный риск развития нозокомиальной пневмонии на 14,8 %, а также обеспечивает укорочение послеоперационной искусственной вентиляции легких в 1,8 раза.

6. Ранняя послеоперационная активизация способствует снижению продолжительности искусственной вентиляции легких в 2,5 раза, уменьшению частоты гнойных бронхитов в 3 раза, а нозокомиальных пневмоний – в 4 раза; при этом продолжительность нахождения детей в палате интенсивной терапии укорачивается в 2,4 раза. Ранняя активизация снижает абсолютный риск летальных исходов от инфекционных осложнений на 10 % (показатель NNT – 8,1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Во время оперативного вмешательства на сердце у детей грудного возраста с искусственным кровообращением наиболее оптимальным дополнением к кардиоплегии при защите миокарда является использование ингаляционного анестетика севофлурана как компонента анестезии, в качестве анальгетической составляющей у детей используется фентанил. Технологическое обеспечение анестезии с помощью севофлурана предполагает использование малопоточной анестезии с монитором контроля концентрации анестетика на вдохе и выдохе. Фентанил рекомендуется вводить непрерывно с помощью инфузомата в дозе 5–12 мкг/кг/час. Во время ингаляции севофлурана в период искусственного кровообращения при помощи испарителя, встроенного в магистраль подачи кислорода в оксигенатор, необходимо контролировать концентрацию ингаляционного анестетика, рекомендуемые дозы – 0,5–2,7 об. %.

2. При операциях на сердце у детей грудного возраста с применением искусственного кровообращения на этапе реперфузии целесообразно использовать методику антиоксидантно-антигипоксантной защиты, осуществляющую посредством применения цитофлавина. Данный препарат вводится в кардиотомный резервуар аппарата искусственного кровообращения в расчетной дозировке 1 мл/кг. Инфузию цитофлавина необходимо начать с момента согревания пациента и продолжать в течение 5–10 мин., желательно до снятия зажима с аорты. Расчетная доза разводится в растворах 5 % или 10 % глюкозы в соотношении 1 : 2. Скорость введения приготовленного раствора – 5–10 мл в минуту.

3. При операциях у детей грудного возраста с ИК целесообразно использовать методику органопротекции, основанную на обработке донорской эритроцитарной массы, а также остаточного объема кардиотомного резервуара аппаратом для аутогемотрансфузии. При обработке перфузата после искусственного кровообращения целесообразнее использовать сепаратор клеток крови с минимальным объемом колокола.

4. Пациентам грудного возраста, оперируемым с ИК на сердце по поводу врожденных пороков сердца, с целью предоперационной подготовки рекомендуется назначить в случае гипотрофии I степени за 7 дней, а в случае гипотрофии II степени за 14 дней до операции полуэлементные смеси в расчете 100–120 ккал/кг/сут, а также сохранять введение полуэлементных смесей в раннем послеоперационном периоде. При затрудненном сосании ребенку необходимо установить желудочный зонд.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Надирадзе, З. З. Функциональная денервация сердца при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, И. А. Каратников, Ю. А. Бахарева // Тезисы докладов X Российско-Японского медицинского симпозиума. – Якутск, 2003. – С. 311.
2. Защита миокарда при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, И. А. Каратников, Ю. А. Бахарева, Б. Г. Пушкирев // Материалы докладов IV Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям 1–3 октября, Дмитров. – 2004. – С. 24–25.
3. Защита органов-мишеней путем фармакологической активации стресс-лимитирующих подсистем организма при хирургическом вмешательстве / З. З. Надирадзе, Г. В. Гвак, Ю. А. Бахарева [и др.] / Современные научноемкие технологии. – 2004. – № 3. – С. 84.
4. Инфузионная терапия у больных с сердечной недостаточностью / З. З. Надирадзе, Н. Ю. Лядова, Ю. А. Бахарева, И. А. Каратников // Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии. – 2004. – № 4. – С. 133–134.
5. Концепция центрального генеза ишемических аритмий, фибрилляций желудочков сердца / З. З. Надирадзе, Б. Г. Пушкирев, И. А. Каратников, Ю. А. Бахарева // Тезисы докладов III Российского конгресса по патофизиологии 9–12 ноября, Москва. – 2004. – С. 57.
6. Надирадзе, З. З. Денервация миокарда при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, И. А. Каратников // Тезисы докладов X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2004. – С. 225.
7. Надирадзе, З. З. Защита органов-мишеней путем фармакологической активации стресс-лимитирующих подсистем организма при хирургическом вмешательстве / З. З. Надирадзе, Г. В. Гвак, Ю. А. Бахарева / Современные научноемкие технологии. – 2004. – № 3. – С. 84.
8. Надирадзе, З. З. Применение внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБКП) по расширенным показаниям / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, И. А. Каратников //

Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии. – 2004. – С. 135–136.

9. Расширение показаний к внутриаортальному баллонированию / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, И. А. Каратников [и др.] / Тезисы докладов X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2004. – С. 245.
10. Сочетание денервации миокарда с фармакохолодовой кардиоплегией при операции с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, И. А. Каратников, Ю. А. Бахарева [и др.] // IX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов, 27–29 сентября 2004, Иркутск. – 2004. – С. 219–220.
11. Функциональная денервация сердца при искусственном кровообращении / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Б. Г. Пушкирев, И. А. Каратников // Вестник аритмологии. – 2004. – Т. 35. – С. 163.
12. The using of chemical heart dehervation at operations in conditions of cardiopulmonary bypass / Z. Z. Nadiradze, Y. Bahareva, I. Karetnicov [et al.] / The Eleventh International Symposium of the Japan-Russia Medical Exchange – Niigata, 2004. – P. 40.
13. Влияние денервации миокарда на уровень стрессовых гормонов при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Б. Г. Пушкирев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6. – С. 77–82.
14. Надирадзе, З. З. Активизация больных после операций с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 7. – С. 32–34.
15. Надирадзе, З. З. Коррекция периоперационной кровопотери при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 7 – С. 82–84.
16. Надирадзе, З. З. Кровяная кардиоплегия при операциях АКШ с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, В. А. Подкаменный // Материалы докладов XI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2005. – С. 217.
17. Надирадзе, З. З. Расширение показаний к внутриаортальной баллонной конрпульсации / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Т. З. Надирадзе // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 81–82.
18. Применение внутриаортальной баллонной конрпульсации на основе анализа факторов риска // З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Т. З. Надирадзе, В. А. Подкаменный // Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии. – 2005. – № 5. – С. 72.

- 19. Надирадзе, З. З. Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, И. А. Каратников // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 28–33.**
- 20. Современные кровосберегающие технологии / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, А. Н. Корниенко [и др.] // Пособие для врачей. – М., 2006. – 24 с.**
- 21. Надирадзе, З. З. Ингаляционный наркоз севораном в детской кардиохирургии / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, В. Н. Медведев // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2007. – № 20–21. – С. 48–49.**
- 22. Надирадзе, З. З. Применение режима адаптивной поддерживающей вентиляции после операций на сердце с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, О. В. Рыжков // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 28–31.**
- 23. Респираторная поддержка у кардиохирургических больных / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, И. А. Каратников, Л. А. Батурина // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2007. – № 20–21. – С. 11–12.**
- 24. Бахарева, Ю. А. Эффективность неинвазивной вентиляции при острой сердечной недостаточности / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, И. А. Каратников // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 91–96.**
- 25. Влияние режима адаптивной поддерживающей вентиляции на активизацию пациентов после операции на сердце / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, И. А. Каратников, А. В. Доманский / Материалы пятого Байкальского конгресса «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. – 2008. – № 23. – С. 140–141.**
- 26. Ингаляционный наркоз в период искусственного кровообращения / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, А. В. Доманский, В. М. Субботин // Материалы докладов XIV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2008. – С. 216.**
- 27. Первый опыт использования севорана в Иркутском кардиохирургическом центре / З. З. Надирадзе, Г. В. Гвак, Ю. А. Бахарева, А. В. Доманский // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 3. – С. 4–7.**
- 28. Эффективность неинвазивной вентиляции при острой сердечной недостаточности после операций на сердце / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, И. А. Каратников, А. В. Доманский // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии : материалы пятого Байкальского конгресса. – 2008. – № 23. – С. 92–93.**
- 29. Бахарева, Ю. А. Влияние метода анестезии на течение послеоперационного периода у детей, оперированных с искусственным кровообращением / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, А. В. Доманский // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 12–16.**

30. Доманский, А. В. Послеоперационный период у детей, оперированных с искусственным кровообращением / А. В. Доманский, Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2009. – № 25. – С. 22.
31. Кардиоплегия при коротких окклюзиях аорты во время операций по поводу врожденных пороков сердца / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, В. Н. Медведев, В. М. Субботин // Материалы докладов XV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2009. – С. 238.
32. Первый опыт применения тромбоэластографии для селективной терапии нарушений гемостаза в детской кардиохирургии / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, А. В. Доманский, И. А. Картников // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2009. – № 25. – С. 53.
33. Применение пульмозима в детской кардиохирургии / Ю. А. Бахарева, А. В. Доманский, З. З. Надирадзе, Л. В. Незнахина // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2009. – № 25. – С. 7.
34. Bahareva, Y. A. Significance of Anesthesia in activation of Children Operated on heart with cardiopulmonary bypass / Y. A. Bahareva, Z. Z. Nadiradze, A. V. Domanski // Novinky v anesteziologii a intenzivnej medicine. – 2009. – P. 238–239.
35. Бахарева, Ю. А. Использование энтеральных смесей у детей до года после операций на сердце с искусственным кровообращением / Ю. А. Бахарева, Л. В. Незнахина, З. З. Надирадзе // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2010. – № 27. – С. 2–3.
36. Бахарева, Ю. А. Нутритивная поддержка у детей после операций на сердце с искусственным кровообращением // Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, Л. В. Незнахина // Материалы XVI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2010. – С. 208.
37. Искусственное кровообращение с использованием системы экстракорпоральной мембранный оксигенации и аутотрансфузионной системы // Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, В. Н. Медведев, В. М. Субботин // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 60–63.
38. Использование энтеральных смесей у детей до 1 года после операций на сердце с искусственным кровообращением / Ю. А. Бахарева, Л. В. Незнахина, З. З. Надирадзе, А. В. Муравская // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2010. – № 27. – С. 2–3.
39. Надирадзе, З. З. Трансфузионная тактика при операциях с искусственным кровообращением у детей с врожденными пороками сердца / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, П. Ю. Пешков // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2010. – № 27. – С. 41.

- 40. Нутритивная поддержка у детей после кардиохирургических операций / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, О. В. Надирадзе, Л. В. Незнахина // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 38–42.**
- 41. Бахарева, Ю. А. Выбор энтерального питания у детей до года при операциях на сердце с искусственным кровообращением / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе, Л. В. Незнахина // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 6. – С. 161–164.**
- 42. Бахарева, Ю. А. Значение гипотрофии 1–2 степени в детской кардиохирургии / Ю. А. Бахарева, Л. В. Незнахина, З. З. Надирадзе // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2011. – № 28. – С. 6.**
- 43. Бахарева, Ю. А. Профилактика нутритивной недостаточности в детской кардиохирургии / Ю. А. Бахарева, Л. В. Незнахина, З. З. Надирадзе // Парентеральное и энтеральное питание. Материалы конференции. – 2011. – С. 6.**
- 44. Бахарева, Ю. А. Эффективность антиоксидантной защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе // Хирургия. Журнал им. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 73–77.**
- 45. Надирадзе, З. З. Сердечно-легочная реанимация : методическое пособие / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Г. В. Гвак. – 2011. – 24 с.**
- 46. Надирадзе, З. З. Трансфузионная тактика при операциях с искусственным кровообращением в детской кардиохирургии / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 6. – С. 149–151.**
- 47. Надирадзе, З. З. Энтеральное кормление у детей до года после операций с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Л. В. Незнахина, Ю. А. Бахарева // Сборник материалов 1 съезда анестезиологов-реаниматологов Забайкалья. – 2011. – С. 47–48.**
- 48. Незнахина, Л. В. Белково-энергетическая недостаточность в кардиохирургии / Л. В. Незнахина, Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе // Материалы XIII Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических ситуациях» и I Всероссийской конференции молодых ученых «Инновации в анестезиологии и реаниматологии». – 2011. – С. 139.**
- 49. Надирадзе, З. З. Влияние трофического статуса на активизацию детей после операции с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Л. В. Незнахина // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 26–29.**
- 50. Надирадзе, З. З. Профилактика нутритивной недостаточности в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов раннего возраста / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Л. В. Незнахина // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2012. – № 29. – С. 42.**

51. Бахарева, Ю. А. Острая сердечная недостаточность в педиатрии: методические рекомендации / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. – 2013. – 30 с.

52. Профилактика дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов первого года жизни / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Г. В. Гвак [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 82–85.

53. Надирадзе, З. З. Защита миокарда при операциях с искусственным кровообращением: методические рекомендации / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. – 2014. – 24 с.

54. Надирадзе, З. З. Респираторная поддержка в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов первого года жизни / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, Л. В. Незнахина // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2014. – № 31. – С. 40–41.

55. Надирадзе, З. З. Ультразвуковой контроль установки центральных вен у детей / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2014. – № 31. – С. 40.

56. Наркоз в педиатрии: пособие для врачей / З. З. Надирадзе, Г. В. Гвак, Ю. А. Бахарева, С. В. Ионушене. – Иркутск, 2015. – 40 с.

57. Изменение подхода к использованию внутриаортальной баллонной контрапульсации при сочетанных операциях на сердце / З. З. Надирадзе, А. В. Муравская, Ю. А. Бахарева, А. В. Михайлов // Бюллетень ВСИЦ СО РАМН. – 2016. – № 1 (107). – С. 20–25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABC	– Активированное время свертывания
АД	– Артериальное давление
АИК	– Аппарат искусственного кровообращения
АТС	– Аутотрансфузионная система
АТФ	– Аденозинтрифосфат
БИС	– Биспектральный индекс
ВПС	– Врожденные пороки сердца
ИВЛ	– Искусственная вентиляция легких
ИК	– Искусственное кровообращение
ИТ	– Интенсивная терапия
ИУО	– Индекс ударного объема

- КУО₂ – Коэффициент утилизации кислорода
КЩС – Кислотно-щелочное равновесие
СВО – Системный воспалительный ответ
СИ – Сердечный индекс
СРБ – С-реактивный белок
УЗС – Ультразвуковое сканирование
ЦВД – Центральное венозное давление
IDO₂ – Индекс доставки кислорода
SvO₂ – Венозная сатурация
IVO₂ – Индекс потребления кислорода