



Ивкин Артём Александрович

**ОГРАНИЧЕНИЕ ТРАНСФУЗИИ КАК ОСНОВА
ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ
ПО ПОВОДУ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА
В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Григорьев Евгений Валерьевич

Официальные оппоненты:

Моргун Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, заведующий.

Шень Наталья Петровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР, заведующая.

Ведущая организация: научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «20» июня 2022 г. в 10:00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д.39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вместе с тем, как увеличивается количество проводимых в мире кардиохирургических операций у детей, улучшается и качество анестезиологического и перфузионного обеспечения. Однако, распространенность послеоперационных когнитивных нарушений по-прежнему высока. Так частота развития послеоперационного делирия (ПОД) при таких вмешательствах составляет 27–50 % [Cho EA, 2020; Meyburg J, 2017]). ПОД у маленьких пациентов, чаще всего, имеет выраженные проявления [Sikich N., 2004] и проблемой его диагностики является только дифференцировка обычной ажитации ребенка и делирия, но она решается с помощью специальных шкал, например, The Cornell Assessment for Pediatric Delirium, способной выявлять как активные, так и скрытые формы делирия с высокой долей диагностической значимости и специфичности [Simone S., 2017; Traube C, 2014]. Открытым остается вопрос частоты встречаемости делирия у детей после операций в условиях искусственного кровообращения (ИК). Исследования по данной тематике проводились и в одном из них выявлен уровень делирия – 49 % [Patel AK, 2017]. Но во всех подобных работах отсутствует дифференцировка детей по различным порокам сердца, которые создают отличающиеся показатели церебральной перфузии и оксигенации, что не может не влиять на результаты их оценки по шкалам делирия [Calderon J, 2015]. По этой причине проблема распространенности ПОД в зависимости от типа порока сердца остается актуальной.

В большинстве случаев, кардиохирургические вмешательства проходят в условиях ИК, которому сопутствует контакт крови пациента с экстракорпоральным контуром, ламинарный поток крови, гемолиз, взаимодействие крови с воздушной средой, микроэмболизация сосудов головного мозга и гемодилюция [Toomasian CJ., 2018]. Некоторые из этих факторов обладают прямым деструктивным действием на головной мозг. Другие же – повреждают его опосредованно, через инициацию системного воспалительного ответа (СВО), который развивается в мозге в виде нейровоспаления и нарушения работы нейроваскулярной единицы, что можно зафиксировать при использовании специфических маркёров, определяемых в сыворотке крови. Однако, существует еще один фактор, во-многом зависящий от методики проведения ИК. Это использование компонентов донорской крови в составе перфузата и периоперационная трансфузия в целом. Проблемой является то, что донорская кровь инициирует СВО точно также, как и все указанные уже факторы ИК [Ferraris VA., 2013] и следует принимать все возможные меры по минимизации ее

применения. Однако, объем циркулирующей крови детей (особенно в возрасте до 1 года) мал по сравнению с объёмом первичного заполнения экстракорпорального контура. По этой причине при начале ИК неизбежно наступает гемодилюция, которая может приводить к снижению гематокрита и гемической гипоксии. Возникает дилемма: применять ли компоненты крови профилактически или же проводить ИК со сниженным уровнем гематокрита? Необходимы дополнительные исследования, чтобы узнать, какой из этих двух подходов безопаснее и эффективнее с точки зрения профилактики церебрального повреждения.

Степень научной разработанности темы исследования

Проблема повреждения головного мозга и использования сывороточных маркёров для его диагностики при кардиохирургических операциях описана во многих исследованиях [Gailiūšas M., 2019; Jönsson H., 2003]. Однако, наблюдается дефицит работ, выполненных на детской популяции, и все они выполнены на относительно небольшой и неоднородной выборке пациентов [Gazzolo D., 2002]. Аналогичная проблема присутствует и в анализе ПОД при оперативной коррекции врожденных пороков сердца. В одно исследование включались дети самых разных возрастов с различными типами хирургической коррекции и оценкой по шкале оценки тяжести порока сердца RACHS от 1 до 6 [Alvarez RV., 2018; Patel AK., 2017]. Учитывая, что каждый тип врожденных пороков сердца (ВПС) представляет собой индивидуальную гемодинамическую картину и, соответственно, уровень церебральной оксигенации, а также тип его хирургической коррекции, крайне важно проводить подобные исследования у однородной группы пациентов.

Цель исследования

Установить роль ограничения трансфузии в интраоперационном периоде у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения с позиции профилактики когнитивных расстройств в послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Оценить безопасность в интра- и послеоперационном периоде стратегии отказа от компонентов донорской крови у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца посредством анализа системной и церебральной оксиметрии, баланса доставки и потребления кислорода, органных дисфункций, длительности респираторной поддержки после операции, объема потерь по дренажам и во времени пребывания в отделении реанимации

2. Провести межгрупповое сравнение специфических маркёров повреждения головного мозга – компонентов нейроваскулярной единицы (белок S100-B, нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок), у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца в группах с и без использования донорской крови.

3. Выявить частоту встречаемости послеоперационного делирия у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца.

4. Оценить влияние интраоперационной трансфузии на частоту возникновения послеоперационного делирия у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца.

5. Установить вклад периоперационных факторов в формирование послеоперационного делирия у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца.

6. Провести межгрупповое сравнение специфических маркёров повреждения головного мозга – компонентов нейроваскулярной единицы (белок S100-B, нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок), у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца в группах с установленным послеоперационным делирием и без него.

Научная новизна

1. Впервые описана частота развития ПОД в группе детей, оперированных по поводу коррекции септальных ВПС.

2. Впервые показана безопасность в интра- и послеоперационном периоде стратегии отказа от компонентов донорской крови у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца.

3. Впервые доказано влияние интраоперационного применения компонентов донорской крови на повреждение НВЕ у детей, оперированных по поводу коррекции септальных ВПС

Теоретическая и практическая значимость

1. У детей, оперированных по поводу коррекции септальных ВПС доказан факт возникновения ПОД, что характеризуется их результатами по шкале оценки послеоперационного делирия The Cornell Assessment for Pediatric Delirium.

2. Доказано, что интраоперационный отказ от компонентов донорской крови у детей, оперированных по поводу коррекции септальных ВПС, является безопасным для пациента в интра- и послеоперационном периоде.

3. Доказано, что отказ от трансфузии у детей, оперированных по поводу коррекции септальных ВПС, характеризует группу пациентов как свободную от

ПОД, с достоверно более низкими значениями маркеров интраоперационного повреждения НВЕ и благоприятным течением интра- и послеоперационного периода.

4. В ходе работы над диссертационным исследованием разработана и внедрена новая медицинская технология вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура, позволяющая осуществлять операции без использования компонентов донорской крови или снижать объем трансфузии.

Методология и методы исследования

Исследование построено на теоретических основах, описанных в исследовательских статьях и клинических случаях отечественных и зарубежных авторов. Были изучены основы нейровоспаления и его клинические исходы при операциях по коррекции ВПС у детей, кровосберегающие технологии и методики ограничения СВО.

Для решения задач, поставленных в исследовании, были проведены клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования в интра- и послеоперационном периоде. Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Стратегия отказа от компонентов донорской крови у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца, является безопасной для пациента в интра- и послеоперационном периоде.

2. В группе детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца уровень специфических маркеров повреждения головного мозга (белок S100-B, нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок) значимо выше среди пациентов с применением компонентов донорской крови

3. Факторами развития послеоперационного делирия у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца, являются: применение компонентов донорской крови и повышенный уровень лейкоцитов.

4. Дети, оперированные по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца без использования донорской крови имеют достоверно более низкий уровень послеоперационного делирия, чем дети с применением трансфузии в интраоперационном периоде. Это подтверждается клиническими данными показателями шкал оценки делирия.

5. В группе детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца уровень специфических маркёров повреждения головного мозга (белок S100-B, нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок) отражает тяжесть повреждения нейроваскулярной единицы. Это подтверждается клиническими данными оценки послеоперационного делирия.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы НИИ КПССЗ. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов (40 пациентов), большим объемом проведённых клинических, инструментальных и лабораторных исследований, также непосредственным участием соискателя в анализе и интерпретации полученных результатов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы BioStat Pro 5.9.8.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: Всероссийском конгрессе с международным участием "Актуальные вопросы медицины критических состояний", Санкт-Петербург, 11–14 мая 2019; Всероссийской конференции «8 Беломорский симпозиум» Архангельск, 27–28 июня 2019; X Всероссийском междисциплинарном научно-практическом Конгрессе с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия», Москва, 28–30 октября 2019.; Всероссийской конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии», Новосибирск, 28–29 февраля 2020; Всероссийской конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии», Новосибирск, 28–29 февраля; X межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, 6 февраля 2020; XIX съезде федерации анестезиологов и реаниматологов «Форум анестезиологов и реаниматологов России», 25–27 октября 2020, on-line формат; Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 28–29 апреля 2021; Научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2021; XVIII всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», Геленджик, 21–23 мая 2021; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, 21–22 июня 2021.

Внедрение результатов работы

Зарегистрированная нами новая медицинская технология вакуумной ультрафильтрации перфузата, внедрена в работу отделения анестезиологии и реанимации НИИ КПССЗ и является обязательной к использованию на всех операциях по коррекции ВПС у детей в условиях ИК. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс отделения анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ, а также используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии, ортопедии, травматологии Кемеровского государственного медицинского университета.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени.

Обзор и структура диссертации

Работа изложена на 109 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 9 таблиц и 12 рисунков Библиографический указатель включает 166 источников, из них 148 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Анализ данных литературы, сбор первичного материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов, написание диссертации и автореферата проводились лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ НИИ КПССЗ. В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев, которым проводилась плановая радикальная коррекция врожденного порока сердца – дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки в условиях ИК. Исследование является проспективным рандомизированным. Период включения пациентов: с ноября 2018 по июнь 2020 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 20.11.18).

Общая характеристика исследуемой когорты пациентов

С целью определения возможности включения ребенка в исследование за сутки перед операцией проводили сбор анамнестических данных у законного представителя ребенка.

Критерии включения:

- Планируемое хирургическое вмешательство по коррекции врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки) в условиях искусственного кровообращения;
- Наличие информированного согласия об участии в исследовании, подписанного законным представителем ребенка
- Возраст ребенка от 6 мес. до 3 лет.

Критерии исключения:

- Отсутствие информированного согласия пациента и родителей на участие в исследовании;
- Экстренные и срочные оперативные вмешательства;
- Наличие клинически выраженной анемии;
- Масса тела менее 7,5 или более 15 кг;
- Гипотермический режим ИК;
- Эпизоды десатурации в периоперационном периоде;
- Наличие иных ВПС кроме ДМПП и ДМЖП, а также их сочетание;
- Заболевания ЦНС в анамнезе;
- Установленный электрокардиостимулятор;
- Нестабильность гемодинамики, требующая предоперационной фармакологической и/или механической поддержки;

- Любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или периоперационном периоде;
- Наличие у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний, ухудшающих психический и соматический статус;
- Острая инфекция и обострение хронической инфекции в периоперационном периоде;
- Сопутствующие аутоиммунные заболевания, наличие злокачественных новообразований, хирургические осложнения в послеоперационном периоде;
- Трансфузия в послеоперационном периоде;
- Искусственная вентиляция легких более 16 часов после операции.

После учета критериев включения и исключения пациент проходил рандомизацию методом конвертов и распределялся в одну из двух групп для выполнения основной цели исследования:

- Исследуемая группа: первичный объем заполнения для проведения искусственного кровообращения на основе коллоидно-кристаллоидных растворов без использования эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы (СЗП) (20 пациентов).
- Контрольная группа первичный объем заполнения для проведения искусственного кровообращения на основе коллоидно-кристаллоидных растворов с использованием эритроцитарной массы и СЗП для каждого пациента (20 пациентов);

Всем пациентам анестезиологическое обеспечение, проводили по одинаковой схеме, согласно методике, принятой в клинике. После поступления пациента в операционную под местной анестезией выполняли катетеризацию периферической вены. Индукцию анестезии осуществляли посредством введения пропофола в дозе 2–3 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. С целью миорелаксации использовали пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее осуществляли интубация трахеи, катетеризацию центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. При начале оперативного вмешательства применяли болюсное введение фентанила 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала в себя постоянную инфузию пропофола в дозе 2 мг/кг/час и фентанила 5 мкг/кг/час при помощи инфузомата, а также ингаляцию севофлюрана в концентрации 1,0–1,5 МАК.

Методология исследования

Маркёры повреждения головного мозга

С целью установления наличия повреждения головного мозга проводили измерение в сыворотке крови трех специфических маркёров: белка S-100-β, нейронспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка. Забор

крови для измерений проводили в трех контрольных точках: 1-я: при поступлении пациента в операционную, после установки центрального венозного катетера, до начала операции; 2-я: сразу же после окончания ИК; 3-я: в реанимации, через 16–18 часов после операции. Забор крови проводили только через центральный венозный катетер во внутренней яремной вене.

Диагностика наличия послеоперационного делирия

Для выявления делирия в послеоперационном периоде использовали валидизированную для этого шкалу The Cornell Assessment for Pediatric Delirium (CAPD) [Silver, 2014]. Тестирование проводили в первые сутки, через 2-4 часа после операции, в отделении анестезиологии-реанимации. Обязательным условием было самостоятельное дыхание ребенка через естественные дыхательные пути. С целью исключения ошибок в тестировании по причине ажитации ребенка проводили его не ранее, чем через 2 часа после экстубации. Кроме того, обязательным условием была предварительная оценка ребенка по шкалам анальгезии для исключения влияния болевого компонента на результат тестирования по CAPD. Такими шкалами были: для детей до 1 года – Neonatal Infant Pain Scale [Kain, 1997]; для детей старше от 1 года до 3 лет – шкала FLACC [Silver, 2015]. Сумма баллов более 3 по представленным шкалам говорит о наличии боли. Если при оценке выявляли болевой синдром, то проводили адекватную анальгезию с последующей повторной оценкой. Использование CAPD было возможно только при отсутствии боли у ребенка.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы BioStat Pro 5.9.8. Ввиду дискретного характера большинства данных и неправильного характера распределения количественных параметров (критерий Шапиро-Уилка, $p < 0,05$) применялся непараметрический статистический анализ. Описание параметров осуществлялось с использованием медианы, верхнего и нижнего квартилей, в виде Me (Q1;Q3). Сравнительный статистический анализ количественных данных был основан на применении критерия Манна-Уитни, учитывая его наибольшую чувствительность среди всех непараметрических методов анализа [Трухачёва, 2013], для связанных выборок использовался критерий Уилкоксона. Сравнительный анализ качественных данных проводился с применением таблицы сопряжения 2*2 и критерия Хи-квадрата для абсолютных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследуемых групп пациентов и их сопоставление

Пациенты в группах до операции были сопоставимы по всем признакам, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Признак		Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Количество пациентов		20 (50 %)	20 (50 %)	1
Мужской пол		7 (35 %)	9 (45 %)	0,52
Женский пол		13 (65 %)	11 (55 %)	0,52
Возраст (мес.)		15 [12–23,3]	13 [11–21,3]	0,27
Рост (см)		81 [76–86]	75 [71,3–84,3]	0,14
Масса тела (кг)		10,5 [9,2–11,3]	9,2 [8,7–11,8]	0,15
Лабораторные показатели до операции				
Уровень лейкоцитов (*10 ⁹ /л)		7,4 [6,6–7,9]	7,5 [7–9]	0,17
Уровень эритроцитов (*10 ¹² /л)		4,6 [4,5–4,75]	4,6 [3,9–5]	0,7
Уровень гемоглобина (г/л)		118,5 [115–121,3]	117 [112,8–119]	0,29
Уровень гематокрита (%)		36 [34–38]	35 [33–37]	0,34
Уровень прямого билирубина (мкмоль/л)		2,4 [2,1–3,3]	2,9 [2,1–3,7]	0,54
Уровень непрямого билирубина (мкмоль/л)		4,3 [2,5–5,5]	4,5 [2,4–6,7]	0,68
Уровень креатинина (мкмоль/л)		38,5 [30,5–44,3]	31 [24,3–43,3]	0,23
Уровень мочевины (ммоль/л)		3,8 [3,4–4,3]	4 [3–5]	0,98
Хирургическое вмешательство				
Диагнозы	ДМПП	15 (75 %)	15 (75 %)	1
	ДМЖП	5 (25 %)	5 (25 %)	1
Хирургический доступ	Срединная стернотомия	14 (70 %)	15 (75 %)	0,85
	Боковой доступ	6 (30 %)	5 (25 %)	0,85
Время ИК (мин.)		40,5 [33–47]	45 [35–49,5]	0,5
Время пережатия аорты (мин.)		27,5 [20,3–33]	29 [22,3–6,3]	0,59

Сравнение факторов интра- и послеоперационного периода

При сравнении интраоперационного периода в исследуемой группе (ИГ) и контрольной группе (КГ) проанализировано множество факторов, оценивающих безопасность обеих стратегий перфузии для пациента. Уровень гемоглобина и гематокрита как во время ИК, так и в конце операции (этап кожных швов) значительно отличался в группах, с большими значениями у пациентов с трансфузией. Гемодилюция и возможная гемическая гипоксия также были проанализированы. Так, уровень лактата, не отличался на всех этапах операции находясь в нормативных пределах (0,5–2,2 ммоль/л). При этом сатурация венозной крови (SvO_2) на этапе ИК значительно не отличалась, однако, в конце операции в ИГ статистически было значительно ниже SvO_2 (71 % [69,8–73] против 73 % [71,8–77] ($p=0,01$)), что являлось отражением более низкого уровня гемоглобина у данной когорты пациентов, но не выходило за пределы референсных значений. Показатели пульсоксиметрии были нормативными и в группах не отличались. Кислородный статус головного мозга был оценен по данным церебральной оксиметрии. По данным литературы [Yao F.S.F, 2004], существует вероятность церебрального повреждения при снижении показателей церебральной оксиметрии более чем на 10 % от начального уровня. Такого снижения ни у одного из пациентов зафиксировано не было. Показатели демонстрировали разницу только после завершения ИК с более низкими показателями в ИГ – 70,5 % [69,8–75], против 77 % [74,5–78] в КГ ($p=0,008$). Показатели гидробаланса, включавшие объем внутривенной инфузии, объем диуреза и объем ультрафильтрации на ИК не отличались в группах.

В первые сутки наблюдения, через 16 часов после оперативного вмешательства, уровень гемоглобина и гематокрита, а также количество эритроцитов крови в ИГ был значительно меньше, чем в КГ. Уровень лактата в группах не отличался и был нормативным. Статистически значимая разница наблюдалась в SvO_2 и больший показатель принадлежал пациентам КГ – 70 % [68,8–73,3] и 76,5 % [73–80] ($p<0,001$). По всей вероятности, наличие компонентов донорской крови способно влиять на выраженность СВО, так как уровень лейкоцитов ИГ статистически значительно ниже и составлял $8,5 \cdot 10^9$ [7,9–11,1]. В свою очередь в группе, где в объем прайма входили компоненты донорской крови (КГ) медианная концентрация лейкоцитов в крови была равна $10,8 \cdot 10^9$ [9,3–12,8] ($p=0,013$). Значения креатинина, мочевины и билирубина не выходили за пределы нормы. Длительность пребывания пациента в отделении реанимации и ИВЛ-зависимости не отличалась в группах. Были также проанализированы дренажные потери за первые послеоперационные сутки, межгрупповая разница установлена не была.

Аналогичным образом не отличались и показатели гидробаланса (объем введенной жидкости и объем диуреза).

Сравнительная характеристика биохимических маркёров повреждения головного мозга

Динамика всех проанализированных маркеров по контрольным точкам представлена в таблице 2. При внутригрупповом анализе в ИГ можно наблюдать следующую картину: при измерении уровня S100-β во второй контрольной точке (сразу же после завершения ИК) значимое увеличение его уровня относительно первого измерения перед началом операции ($p < 0,001$), в дальнейшем, по прошествии 16 часов фиксируется значимое снижение концентрации ($p = 0,03$), причем ниже начального уровня. На этапе межгруппового сравнения не было найдено разницы в первой и третьей точке измерения, но она зафиксирована в момент после завершения ИК со значимо большим уровнем маркёра S100-β в КГ ($p < 0,001$).

Уровень NSE в обеих группах после завершения ИК выше начального ($p < 0,001$). Через 16 часов уровень NSE в этот временной отрезок выше начального уровня с должным уровнем статистической значимости ($p = 0,03$ для ИГ и $p = 0,045$ для КГ). При этом межгрупповое сравнение, даёт понять, что в группе пациентов с трансфузией уровень NSE после завершения ИК выше ($p = 0,007$), в остальных точках отличий нет.

Третьим маркёром повреждения головного мозга стал GFAP. Наибольшая его концентрация в крови для обеих групп отмечалась после завершения ИК, где его уровень значимо отличается от начального ($p < 0,001$). При этом у пациентов КГ, в которой использовалась трансфузия, повышенный уровень маркёра остался таким и через 16 часов после операции ($p < 0,001$). Анализ разницы в концентрации GFAP между ИГ и КГ дал следующее: после завершения ИК ($p = 0,0036$) и через 16 часов ($p = 0,002$) после оперативного вмешательства уровень упомянутого маркёра значимо выше в группе применением компонентов донорской крови.

Таблица 2 – Динамика специфических маркёров повреждения головного мозга

Маркёр	Группа	Этапы исследования		
		До операции	Конец ИК	16 часов после операции
S-100-β	ИГ	185,3 [147,05–230,1]	522,1#* [386,65–702,9]	167* [95,7–204,8]
	КГ	244,2 [165,93–360,18]	947,7#* [696,93–1378,25]	207,7* [125,23–291,25]
NSE	ИГ	16,57 [13,39–19,58]	30,51#* [22,8–36,99]	19,85* [17,04–24,4]
	КГ	14,51 [12,34–18,47]	44,92#* [34,1–55,06]	24,15* [16,67–29,29]
GFAP	ИГ	0,1094 [0,1035–0,1115]	0,1172#* [0,1093–0,1198]	0,11# [0,105–0,1197]
	КГ	0,1137 [0,1079–0,1242]	0,1238#* [0,1195–0,1348]	0,1212 #* [0,1177–0,1404]

* Результат статистически значимо отличается от исходных значений ($p < 0,05$); # статистически значимая межгрупповая разница ($p < 0,05$). ИГ– группа без применения компонентов донорской крови; КГ – группа с применением компонентов донорской крови.

Послеоперационный делирий

В нашем исследовании, применив шкалу CAPD ко всем включённым пациентам, мы выявили наличие ПОД у 9 детей, что составило 22,5 %. При этом в ИГ делирий диагностирован у 2 детей (10 %), в КГ шкала CAPD выявила делирий у 7 пациентов или 35 %. Статистический анализ даёт уровень значимости различий между этими группами недостаточный для того, чтобы говорить об отличиях между группами ($p=0,06$). Но нельзя оставить без внимания такой факт: подсчёт медианного балла по шкале CAPD в группах показал, что в ИГ он равен 3,5 [2,5–5], а в КГ – 7 баллов [3–9,25]. Такой результат даёт нам возможность считать, что в группе с трансфузией медианный балл значимо выше ($p=0,026$).

Анализ факторов интра- и послеоперационного делирия показал, что большинство из них в нашем исследовании не влияло на вероятность развития ПОД. Сравнению были подвергнуты две группы – группа с делирием (9 пациентов) и группа без делирия (31 пациент). Группы были сопоставимы по всем изначальным параметрам. После завершения ИК концентрация гемоглобина была выше в группе с ПОД – 132 г/л [120–136], при этом у пациентов без делирия значительно меньше – 113 г/л [104–125,5] ($p=0,02$). Такое соотношение объясняется подсчётом случаев использования донорской крови в ИК по группам: 7 пациентов (78 %) в когорте пациентов с ПОД и 13 (42 %) в группе без делирия ($p=0,049$). Высокий гемоглобин, благодаря трансфузии на этапе ИК, отмечается и на этапе через 16 часов после операции с продолжающимся лидерством у группы с ПОД: 125 г/л [115–129] и 107 г/л [100–115,5] ($p=0,006$). Гематокрит имеет аналогичную картину сравнения. И это находит отражение в других параметрах крови. К примеру, уровень лейкоцитов, вероятно, как проявление СВО, выше в группе с делирием – $11,6 \cdot 10^9/\text{л}$ [10,8–13,4] $9,3 \cdot 10^9$ [8,1–11,5] ($p=0,019$). Из чего можно сделать предварительный вывод о более высоком уровне СВО в нашем исследовании среди детей с ПОД. По остальным проанализированным параметрам интра- и послеоперационного периода группы значимо не отличались.

Рассмотрение результатов по биомаркёрам между группами с установленным делирием и без него представлено в таблице 3 и дает следующее: концентрация всех маркёров в начальной точке не отличалась в группах, что исключает наличие церебрального повреждения в группе с делирием до начала операции. После завершения ИК и через 16 часов после него пациенты с ПОД имели значимо большую концентрацию белка S100- β ($p=0,005$ и $p=0,001$, соответственно) и это подтверждает взаимосвязь церебрального повреждения, отражением которого является белок S100- β , и делирия, как его непосредственного клинического эффекта. Концентрация нейронспецифической енолазы и GFAP через 16 часов после операции, выше в группе с делирием ($p=0,029$ для NSE и $p=0,047$ для GFAP)

Таблица 3 – Динамика специфических маркеров повреждения головного мозга в зависимости от наличия послеоперационного делирия

Маркёр	Точка измерения	Группа с делирием	Группа без делирия	p
S100-β (нг/л)	До операции	338,8 [278,3–436,5]	183,2 [146–283,8]	0,053
	Конец ИК #	1209 [942,4–2265]	639,9 [403,1–829,4]	0,005
	Ч/з 16 часов после операции #	345,3 [229,3–420,3]	160,7 [95,43–207,4]	0,001
NSE (нг/л)	До операции	17,6 [13,95–28,85]	15,5 [12,44–18,87]	0,25
	Конец ИК	35,86 [21,5–52,1]	30,05 [23,3–48,95]	0,86
	Ч/з 16 часов после операции	31,08 [28,7–31,6]	21,1 [15,5–28,9]	0,029
GFAP (нг/мл)	До операции	0,1102 [0,1095–0,1121]	0,1123 [0,1056–0,1179]	0,96
	Конец ИК	0,1178 [0,1128–0,1231]	0,1177 [0,1098–0,1258]	0,98
	Ч/з 16 часов после операции	0,1213 [0,1181–0,1399]	0,1177 [0,109–0,1282]	0,047

ВЫВОДЫ

1. Доказана безопасность для пациента стратегии отказа от трансфузии при операциях по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца у детей в периоперационном периоде, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий в показателях системной и церебральной оксиметрии, баланса доставки и потребления кислорода, органных дисфункций, длительности респираторной поддержки после операции, объема потерь по дренажам и во времени пребывания в отделении реанимации при сравнении исследуемых групп.

2. Выявлено, что группа детей, оперированных по поводу врожденных септальных пороков сердца, с сохранением трансфузии характеризовалась статистически значимо более высоким уровнем маркёров-компонентов нейроваскулярной единицы по сравнению с группой без трансфузии.

3. Частота развития послеоперационного делирия у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца по шкале The Cornell Assessment for Pediatric Delirium составила 22,5 %.

4. Установлено, что факторами развития послеоперационного делирия у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца, являются: применение компонентов донорской крови в первичном объеме заполнения ИК и повышенный уровень лейкоцитов в послеоперационном периоде.

5. Показано, что у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца в группе без использования донорской крови, имеется тенденция к более низкому уровню послеоперационного делирия, что подтверждается данными шкалы оценки послеоперационного делирия.

6. Установлено, что в группе детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца уровень специфических маркёров повреждения головного мозга (белок S100-β, нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок) отражает тяжесть повреждения НВЕ, что подтверждается статистически значимо большим уровнем маркёров в крови среди пациентов с установленным послеоперационным делирием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов детского возраста с весом более 7,5 кг и отсутствием анемии, с оперативной коррекцией септальных врожденных пороков сердца рекомендуется отказ от компонентов донорской крови, что является безопасным для пациента в интра- и послеоперационном периоде, а также позволяет снижать выраженность церебрального повреждения и частоту послеоперационного делирия

2. С целью отказа от компонентов донорской крови рекомендуется применять минимизацию контура ИК и ультрафильтрацию перфузата, что позволяет ограничивать потери крови пациента и последующие трансфузии.

3. Специфические маркёры повреждения головного мозга (белок S-100-β, нейронспецифическая енолаза и глиальный фибриллярный кислый белок) рекомендованы для дополнительной диагностики послеоперационного делирия так как имеют корреляцию с клиническими данными оценки послеоперационного делирия у детей, оперированных по поводу врождённых септальных пороков сердца.

4. Всем пациентам детского возраста после оперативной коррекции врожденных септальных пороков сердца рекомендуется проводить, как минимум, однократное тестирование на наличие послеоперационного делирия при помощи шкалы The Cornell Assessment for Pediatric Delirium в течение первых послеоперационных суток.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является дальнейшее изучение тематики отказа от трансфузии с включением в исследуемые группы пациентов с другими типами ВПС. Представляет интерес дальнейший анализ различных факторов периоперационного периода, приводящих к развитию когнитивных нарушений. Кроме того, необходима разработка новых методов минимизации кровопотери, а также разработка алгоритмов периоперационного ведения подобной группы пациентов. Дополнительно к клинической части исследования немаловажным является изучение клеточных механизмов развития когнитивных нарушений и повреждения НВЕ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Борисенко, Д. В. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин, Д. Л. Шукевич // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 113–124.
2. Ивкин, А. А. Взаимосвязь интраоперационной трансфузии и послеоперационных когнитивных нарушений у детей с врожденными пороками сердца, оперированных

- в условиях искусственного кровообращения / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. В. Борисенко // 2-й Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов. VII Михельсоновские чтения. XI Всероссийский междисциплинарный научно-практический конгресс с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия»: тез. докл. – М., 2021. – С. 125–127.
3. Ивкин, А. А. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич // **Вестн. анестезиологии и реаниматологии**. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 47–55.
 4. Ивкин, А. А. Интраоперационные факторы развития послеоперационной когнитивной дисфункции у детей / А. А. Ивкин // 1-й Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов. VI Михельсоновские чтения. X Всероссийский междисциплинарный научно-практический конгресс с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия»: тез. докл. – М., 2019. – С. 55–57.
 5. Ивкин, А. А. Интраоперационная трансфузия как фактор развития послеоперационного делирия у детей с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения / А. А. Ивкин, Д. В. Борисенко, Е. В. Григорьев // **Жизнеобеспечение при критических состояниях: материалы всерос. конф. с междунар. участием: тез. док.** – М.: ООО «Московское Конгрессное Бюро», 2020. – С. 47.
 6. Ивкин, А. А. Искусственное кровообращение без компонентов донорской крови как способ профилактики повреждения головного мозга у детей / А. А. Ивкин, Д. В. Борисенко, Е. В. Григорьев // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 21–26.
 7. Ивкин, А. А. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 168–174.
 8. Ивкин, А. А. Послеоперационный делирий при оперативной коррекции врожденных пороков сердца у детей / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич // **Анестезиология и реаниматология**. – 2021. – № 1. – С. 72–80.
 9. Ивкин, А. А. Послеоперационные когнитивные нарушения у детей с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения / А. А. Ивкин, Е. С. Аникеева, Е. В. Григорьев // **Жизнеобеспечение при критических состояниях: материалы всерос. конф. с междунар. участием: тез. док.** – М.: ООО «Московское Конгрессное Бюро», 2020. – С. 48.
 10. Искусственное кровообращение без компонентов донорской крови при операции на сердце у ребенка весом 8 килограмм: клинический случай / А. А. Ивкин, Р. А. Корнелюк, Д. В. Борисенко, А. В. Нохрин и др. // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2018. – № 2. – С. 63–67.
 11. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях / А. А. Ивкин, Д. В. Борисенко, А. В. Цепкина, Е. В. Григорьев и др. // **Анестезиология и реаниматология**. – 2021. – № 4. – С. 56–63.

12. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, А. В. Цепкина, Д. Л. Шукевич // **Вестн. анестезиологии и реаниматологии.** – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 62–68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПС – врожденный порок сердца
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ИК – искусственное кровообращение
КЩС – кислотно-щелочное состояние
НВЕ – нейроваскулярная единица
ПОД – послеоперационный делирий
СВО – системный воспалительный ответ
СЗП – свежезамороженная плазма
CAPD – The Cornell Assessment for Pediatric Delirium
GFAP – Глиальный фибриллярный кислый белок
NSE – Нейронспецифическая енолаза
PAED – The Pediatric Anesthesia Emergence Delirium
SvO₂ – сатурация венозной крови
SpO₂ – сатурация по пульсоксиметрии