

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-  
сосудистых заболеваний»**

*На правах рукописи*

**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**

**Диссертация:**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**  
д.м.н., профессор  
Е.В. Григорьев

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>2</b>
<b>ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>13</b>
1.1 Актуальность.....	13
1.2 Патопфизиология повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах .....	16
1.3 Периоперационные факторы возникновения послеоперационного делирия	19
1.3.1 Факторы предоперационного периода .....	19
1.3.2 Интраоперационные факторы .....	20
1.3.3 Факторы искусственного кровообращения .....	22
1.3.4 Факторы послеоперационного периода .....	24
1.4 Диагностика послеоперационного делирия .....	25
1.5 Маркеры повреждения головного мозга .....	29
1.5.1 Белок S-100-β .....	29
1.5.2 Нейронспецифическая енолаза .....	31
1.5.3 Глиальный фибриллярный кислый белок.....	32
1.6. Методы ограничения системного воспалительного ответа.....	33
1.7. Стратегии профилактики когнитивных нарушений в предоперационном периоде.....	35
1.8. Заключение .....	36

<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>38</b>
2.1 Дизайн исследования.....	38
2.1.1 Общая характеристика исследуемой когорты пациентов.....	40
2.2 Характеристика и методология проведения анестезиологического обеспечения, искусственного кровообращения и оперативной коррекции ВПС .....	42
2.2.1 Методика общей анестезии .....	42
2.2.2 Методика искусственного кровообращения и кардиopleгической защиты миокарда.....	44
2.2.3 Мониторинг .....	45
2.3.4 Послеоперационный период .....	46
2.4 Методология исследования .....	45
2.4.1 Маркёры повреждения головного мозга.....	45
2.4.2 Диагностика наличия послеоперационного делирия.....	46
2.4.3 Статистический анализ .....	47
<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>48</b>
3.1 Факторы интраоперационного периода.....	48
3.2 Факторы послеоперационного периода.....	51
3.3 Сравнительная характеристика биохимических маркёров повреждения головного мозга.....	54
3.3.1 Белок S100-β .....	54
3.3.2. Нейронспецифическая енолаза .....	56
3.3.3. Глиальный фибриллярный кислый белок.....	59
3.4 Послеоперационный делирий.....	61
3.4.1 Мониторинг послеоперационного делирия .....	61

3.4.2 Факторы риска развития делирия .....	62
3.4.3. Маркеры церебрального повреждения.....	66
<b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>69</b>
4.1 Сравнительная характеристика факторов интраоперационного периода.....	69
4.2 Сравнительная характеристика факторов послеоперационного периода.....	71
4.3 Сравнительная характеристика биохимических маркёров повреждения головного мозга.....	74
4.4. Послеоперационный делирий.....	78
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>82</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>89</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>.90</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>.91</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>.91</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>92</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Вместе с тем, как увеличивается количество проводимых в мире кардиохирургических операций у пациентов детского возраста, улучшается и качество анестезиологического и перфузионного обеспечения. Однако, количество неврологических осложнений таких операций по-прежнему высоко. Первые два места по частоте встречаемости занимают послеоперационная когнитивная дисфункция и послеоперационный делирий – 80–100 % [6] и 27–50 % соответственно [46, 113]. Послеоперационная когнитивная дисфункция не имеет явной клинической картины и, исходя из своего определения, может быть выявлена только при проведении нейропсихологического тестирования до операции и после нее [121]. Это является весьма затруднительным ввиду того, что многие дети после операции коррекции врожденных пороков сердца находятся в отделении реанимации и не всегда доступны контакту. В противовес этому послеоперационный делирий у маленьких пациентов, чаще всего, имеет выраженные проявления [134]. Проблемой является только дифференцировка обычной ажитации ребенка и делирия, но она легко 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 [31, 135, 157]. Учитывая тот перечень опасных последствий, которые может повлечь за собой послеоперационный делирий (отсроченные когнитивные нарушения, увеличение длительности искусственной вентиляции легких и нахождения в отделении реанимации, повышенная частота инфекционных осложнений), мониторинг его наличия должен иметь место в случае каждого оперированного ребенка [146, 69]. Кроме того, до сих пор остается открытым вопрос частоты встречаемости делирия у детей после операций в условиях искусственного кровообращения (ИК). Само собой, что подобные исследования проводились. К примеру, в одном из них выявлен уровень делирия – 49 % [112]. Но все исследования такого рода

объединены общей проблемой – отсутствием дифференцировки детей по различным порокам сердца. При этом очевидным представляется тот факт, что различные пороки создают отличающиеся показатели церебральной перфузии и оксигенации, что не может не влиять на результаты их оценки по шкалам делирия [38]. По этой причине вопрос распространенности послеоперационного делирия в зависимости от типа порока сердца остается открытым и актуальным.

Однако, как показывает опыт использования шкал на послеоперационную когнитивную дисфункцию, даже отсутствие делирия не говорит об отсутствии повреждения головного мозга после кардиохирургических операций. Для его выявления объективным и надежным способом можно использовать различные специфические маркёры, определяемые в сыворотке крови. Ими могут быть: белок S100-B, нейронспецифическая енолаза или глиальный фибриллярный кислый белок. Все они нередко использовались для мониторинга на взрослой когорте пациентов, но при этом наблюдается явный недостаток работ с их применением в детской возрастной группе, что говорит о необходимости таких исследований [27, 88].

Помимо изучения последствий кардиохирургических операций важным и не до конца изученным является вопрос всего спектра их патологических влияний на головной мозг. Как и относительно любых других операций здесь можно говорить о влиянии многих факторов: повышенная длительность и объем операции, влияние анестетиков, ионные нарушения, нестабильность гемодинамики и применение симпатомиметических препаратов [117]. Но все названные факторы, теоретически, могут присутствовать в хирургии любого профиля. Кардиохирургию отличает то, что в большинстве случаев, вмешательства проходят в условиях ИК, без которого большинство из них невозможно. И так же невозможно до сих пор избавиться от той группы воздействий на организм в целом и головной мозг, в частности, которые сопровождают ИК [7]. Контакт крови пациента с контуром ИК, ламинарный поток крови, гемолиз, контакт крови с воздушной средой, микроэмболизация сосудов головного мозга и гемодилюция – вот то, без чего редко обходится процедура ИК

[153]. Некоторые из них, как например микроэмболизация, обладает прямым деструктивным действием на головной мозг. Другие же – повреждают его опосредованно, через инициацию системного воспалительного ответа (СВО), который является прямым следствием каждого из них, и тем более, их сочетания [157]. СВО развивается в мозге в виде нейровоспаления и нарушения работы нейроваскулярной единицы, что может проявляться различными когнитивными нарушениями, в том числе, упомянутым выше послеоперационным делирием [150]. Однако, существует еще один фактор, значение которого часто недооценивают, во-многом зависящий от методики проведения ИК. Это использование компонентов донорской крови в составе перфузата и периперационная трансфузия в целом. Проблема в том, что донорская кровь, являясь чужеродной для организма пациента средой, инициирует СВО точно также как и все указанные уже факторы ИК [65]. Согласно последним исследованиям, даже незначительное её количество ухудшает клинические исходы [145]. Установлено даже, что у детей, которым хотя бы раз проводилась трансфузия, вероятность развития ПОД в 2 раза выше, относительно детей без нее. Более того, наблюдалась следующая взаимосвязь: каждые 10 мл трансфузии эритроцитарной массы на килограмм массы тела увеличивало вероятность развития делирия на 90 % [103]. Все это говорит явно не в пользу применения донорской крови в составе объема заполнения ИК. Следует принимать все возможные меры по минимизации ее применения. Но в отличие от взрослых, объем циркулирующей крови детей (особенно в возрасте до 1 года) имеет очень малый объем и при проведении ИК неизбежно наступает гемодилюция, которая может приводить к снижению гематокрита и гемической гипоксии. Возникает дилемма: применять ли компоненты крови профилактически или же проводить перфузию на сниженном уровне гематокрита? Необходимы дополнительные исследования, чтобы узнать, какой из этих двух подходов безопаснее и эффективнее с точки зрения профилактики когнитивных нарушений.

## **ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Цель:**

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:**

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 врожденных септальных пороков сердца доказан факт возникновения послеоперационного делирия, 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 врожденных септальных пороков сердца, является безопасным для пациента в интра- и послеоперационном периоде.

3. Доказано, что отказ от трансфузии у детей, оперированных по поводу коррекции врожденных септальных пороков сердца, характеризует группу пациентов как свободную от послеоперационного делирия, достоверно более низким значениями маркеров интраоперационного повреждения нейроваскулярной единицы 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.

## **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 маркёров 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.

## **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, используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии, ортопедии, травматологии Кемеровского государственного медицинского университета.

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

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

### **СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ 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.

### **ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 публикаций в журналах из перечня ВАК, из них 2 публикации в международной базе Scopus.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: Межрегиональной конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии». Новосибирск, 1–2 марта 2019; Межрегиональной конференции «Полиорганная недостаточность в педиатрии и неонатологии: от теории к практике» Кемерово, 19 апреля 2019; 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.

### **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.

# **ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Актуальность**

Количество проводимых в мире кардиохирургических операций как взрослым, так и детям возрастает ежегодно. Происходит улучшение качества диагностики, а вместе с тем возрастает раннее выявление врожденных пороков сердца. Параллельно с этим совершенствуется и сам процесс оперативной коррекции таких болезней. Улучшается хирургическая техника, компоненты анестезиологического и перфузионного обеспечения. Однако, ввиду сложности и продолжительности такие операции до сих пор несут угрозу многим органам и системам. Ярким примером этому является головной мозг и то количество осложнений, которое возникает с ним после многофакторного воздействия кардиохирургических операций.

Для начала можно взглянуть на статистику осложнений для головного мозга, которые могут иметь место на любой операции и варьируют от ее типа: послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – 35–65 % (ранняя) и 7–24 % (стойкая); послеоперационный делирий (ПОД) – 35–65 % (при этом необходимо учитывать, что у 75 % он протекает в гипоактивной форме, трудно поддающейся диагностике); судорожный синдром – 0,5–0,7 %; послеоперационный инсульт – 0,02–5 %; пробуждение больного во время общей анестезии – 0,09–0,21 %; [22, 33, 84]. Если обратиться к зарубежным источникам, то интерес представляют рекомендации Американской кардиологической ассоциации (АНА), Американского кардиологического колледжа (АСС), Американской ассоциации инсульта (ААИ) [19]. Согласно им все поражения

головного мозга, возникшие в результате операции кардиохирургических операций можно разделять на 2 типа. К первому относят инсульты, преходящие ишемические атаки и фатальные церебральные нарушения (неврологическая дисфункция), ко второму – диффузные повреждения, сопровождающиеся кратковременной дезориентацией или снижением интеллекта и памяти, часто требующие специальных методов диагностики, иначе говоря, нарушения когнитивной сферы. Ко второму типу, согласно их клиническим проявлениям, можно отнести послеоперационную когнитивную дисфункцию и послеоперационный делирий (ПОД). Они и будут нас интересовать, потому что имеют схожий механизм развития, о котором мы поговорим позднее и относительно схожие проявления – нарушения когнитивной сферы. И проблема не только в наличии такого рода осложнений, но в большей степени, в их выявляемости. К примеру, если судорожный синдром или инсульт почти всегда проходят с ярко выраженной клинической картиной, то ПОКД требует специального нейропсихологического тестирования до и после операции для установления факта её наличия, что в рутинном порядке не проводится. Этим объясняется относительно малое количество исследований по ПОКД у детей. Аналогичная картина с ПОД, выявляемость которого составляет всего 40 %. Причина этого кроется в том, что у 75 % пациентов он протекает в гипоактивной или смешанной форме и потому без особой симптоматики [62].

В кардиохирургии процент описанных осложнений традиционно выше: ПОД, по данным некоторых исследований, может встречаться с частотой и до 50 % [41, 116] и даже до 73 % для пациентов пожилого возраста [129]. Если говорить о пациентах детского возраста, то стоит отметить, что картина делирия у них выражена более ярко, потому что в большинстве случаев представлено гиперактивной формой [134]. Это наталкивает врача на мысли о делирии и при должном применении специальных шкал диагностика ПОД у детей труда не вызывает. Возвращаясь к цифрам, можно описать распространенность детского ПОД диапазоном от 2 до 80 % [50, 52, 92]. Такой размах можно объяснить тем, что исследования проводились в различных областях хирургии, а главное, в различных

возрастных группах. Учитывая такие условия, интересным кажется крупное исследование 2003 с участием 521 ребенка, демонстрирующее распространенность ПОД в зависимости от типа оперативного вмешательства [160]. Лидирующие позиции занимает хирургия в оториноларингологии – 26 % от всех прооперированных детей. Недостаточно логично, но тем не менее урология и ортопедия, при их несомненно более крупных вмешательствах относительно хирургии ЛОР-органов, имеют более скромные цифры – 15 %, абдоминальная хирургия еще ниже – 13 %. Для авторов указанной статьи остался неразрешенным вопрос такого несоответствия объема и длительности операции с вероятностью развития ПОД. Однако, несмотря на немалый охват хирургических профилей, данное исследование не затронуло пациентов с ВПС при их оперативной коррекции. Объяснить это можно несколькими факторами: во-первых, операции по коррекции ВПС чаще всего проводятся в условиях искусственного кровообращения, что сразу предполагает большой набор патологических факторов, внимание которым будет уделено позднее. Во-вторых, любой ВПС представляет собой строго индивидуальную гемодинамическую картину, разумеется, с предельно вариабельным уровнем церебральной перфузии и оксигенации, что влияет на когнитивные способности ребенка как до операции, так и после [38]. Акцентируя внимание на описанной когорте пациентов, невозможно обойти стороной исследование Anita K. Patel, в котором приняли участие пациенты с самого рождения до 21 года, которым выполнялись различные кардиохирургические операции по коррекции ВПС. Выявленная частота развития ПОД составила 49 %. Интересно, что кроме распространенности делирия в нем были выявлено и увеличение количества койко-дней таких пациентов в реанимации, что совпадает со взрослой популяцией. Рассмотрены в указанной статье и факторы риска его развития у детей с таким типом оперативного вмешательства, но об этом будет сказано несколько позднее [112]. Однако, описанное исследование не лишено недостатков. В частности, в него были включены дети с оценкой по RACHS (шкала оценки тяжести и риска коррекции ВПС) от 1 до 6. Другими словами, оценка ПОД у детей велась без учета

индивидуальных особенностей гемодинамики, что в конечном итоге, с очень большой долей вероятности, повлияло на результат, но нисколько не умаляет значимости данного исследования [38]. Подобные данные независимо получены и в ином исследовании такой когорты пациентов и согласно им уровень делирия составил 57 % [53]. Таким образом, в мировой литературе не представлены данные по оценке детей с ранжированием по типам ВПС и их коррекциям, что говорит о перспективности изучения данного вопроса.

## **1.2 Патофизиология повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах**

Головной мозг имеет сложный особый тип строения и взаимодействия клеток в нем. Для осуществления такого взаимодействия требуются изолированная микросреда. Для ее поддержания существует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и его составляющие, функциональной единицей которых является нейроваскулярная единица (НВЕ). НВЕ состоит из микрососудов, которые связаны с астроцитами, в свою очередь связанных с нейронами и их аксонами. Также в состав ГЭБ входят специальные белки-переносчики для избирательного транспорта веществ из плазмы крови к нейронам. Все это в комплексе обеспечивает скоординированную работу головного мозга посредством межклеточных коммуникаций и метаболического сопряжения клеток центральной нервной системы [154]. Любое внешнее воздействие способно вывести описанную систему из равновесия и спровоцировать повреждение и гибель нейронов с последующим развитием дисфункции головного мозга. Существует несколько путей патологического воздействия на головной мозг. Первым из них является нарушение его питания по причине ишемии, гипоксии или гипогликемии, что вызывает снижение и явную нехватку энергетических субстратов для нейронов (АТФ). В свою очередь это приводит к дисфункции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы. Снижается



активность АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, открытие  $K^+$ -зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов нарушается, что приводит к гиперполяризации мембран нейронов и последующему отсутствию электрической активности, следующему за периодом энергетического голода. Наступление деполяризации замедляется из-за накопления  $K^+$  во внеклеточном пространстве, а массивный поток натрия и кальция вовнутрь клетки приводит к полной потере мембранного потенциала. Деполяризация приводит к выбросу эксайтотоксичного глутамата из нервных окончаний, который стимулирует глутаматные рецепторы NMDA и AMPA, что дополнительно увеличивает поток натрия и кальция вовнутрь клетки, а калия из нейронов. Значительное увеличение концентрации кальция (активация NMDA-рецепторов, потенциалзависимых кальциевых каналов, блокада  $Na^+$ -,  $Ca^{2+}$ -транспортных белков, высвобождение  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо) приводит к некрозу и/или апоптозу нейрональной клетки. Дополнительное выраженное повреждение может происходить после ишемии на этапе реперфузии из-за избыточного синтеза супероксида и образования свободных радикалов, которые повреждают липиды, белки и структуру ДНК [11]. Апоптоз запускается высвобождением цитохрома С из митохондрий, в дальнейшем активируется каспаза-3 и наступает программируемая гибель клетки. В зоне некроза клетки микроглии, макрофаги, лейкоциты, астроциты и сами нейроны стимулируют образование провоспалительных цитокинов (ингибитора синтеза оксида азота (i-NOS), циклооксигеназы-2, интерлейкина-1 (IL-1), моноцитарного хемоаттрактанта-1). Медиаторы воспаления приводят к повреждению ГЭБ и в дальнейшем стимулируют клеточную гибель и глиоз [90, 105]. При нарушении целостности ГЭБ на НВЕ могут оказывать влияние уже не только локальные, но и системные цитокины, приводя к развитию нейровоспаления, что является вторым путём повреждения головного мозга. Системные цитокины образуются в любых других тканях организма при инициации системного воспалительного ответа (СВО) различными факторами. Они стимулируют экспрессию молекул адгезии, потенцируют адгезию и экстравазацию нейтрофилов и моноцитов в ишемизированные ткани [14, 43]. Локальная продукция хемокинов усиливает

экстравазацию лейкоцитов в ишемизированных тканях [101]. В ближайшем периоде после ишемии отмечается усиление экспрессии цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, туморнекротического фактора ТНФ $\alpha$ ). В дальнейшем воспалительная реакция стимулирует восстановительные процессы благодаря продукции Т-лимфоцитами нейронального фактора роста, нейротрофинов, которые стимулируют пролиферацию и дифференциацию нервных клеток [3, 105]. Все перечисленные процессы происходят в пределах НВЕ, производя определенные патологические изменения в тканях головного мозга. В схематичном виде упомянутые процессы представлены на рисунке 1. Минимальными последствиями описанных реакций станут различные когнитивные нарушения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах. Конечным же клиническим исходом этого может стать формирование отека с соответствующими клиническими проявлениями.



Рисунок 1 – Схема развития повреждения НВЕ

### **1.3 Периоперационные факторы возникновения послеоперационного делирия**

#### **1.3.1 Факторы предоперационного периода**

С чего начинается любая операция? С предоперационной подготовки – это известный факт в анестезиологии. Интересно то, что в плане развития делирия предоперационный период также играет немаловажную роль. Во многих лечебных учреждениях существует протокол стандартной премедикации детей. В него нередко входят препараты антихолинергического действия и препараты бензодиазепинового ряда. Их роль в премедикации ясна и да, они способны принести пользу согласно своему фармакологическому действию, но существуют работы, доказывающие негативное влияние таких препаратов на когнитивный статус детей и развитие его нарушений в послеоперационном периоде [64, 79]. Из чего можно сделать вывод, что премедикация не должна применяться для всех пациентов, необходимы показания для нее. Для бензодиазепинов таким показанием может выступать повышенный уровень предоперационной тревожности ребенка. Тем более, что она является доказанным фактором инициации ПОД [107, 160]. Оценка тревожности ребенка перед операцией — это субъективный процесс, поэтому современные рекомендации, как например руководство европейского общества анестезиологов по послеоперационному делирию, предлагает использовать для этой цели модифицированную Йельскую шкалу оценки предоперационной тревожности (The modified Yale Preoperative Anxiety Scale), которая прошла валидацию в достаточном количестве исследований [62, 152]. Более того, сейчас появляются работы, демонстрирующие возможность ее использования у детей начиная с возраста 1 месяц [93]. Использование шкалы предполагает оценку по 5 блокам: двигательная активность, голосовая реакция, потребность в родительском внимании, выраженность эмоций, уровень

возбудимости с дальнейшим вставлением баллов за каждый из них. К сожалению, на данный момент не существует версии Модифицированной Йельской шкалы валидизированной для России, однако она определенно представляет интерес и может помочь в решении трудных вопросов премедикации.

Еще одним фактором, на который мы иногда в состоянии повлиять, является возраст ребенка, на который придется анестезия и оперативное вмешательство. Наиболее опасным принято считать первый год жизни по причине активных процессов моделирования головного мозга, развития нейронов и межнейронных связей [56, 73, 86]. Более того, агентство FDA предлагает расширить этот возрастной интервал и по возможности откладывать плановое оперативное вмешательство до достижения возраста 3 лет в связи с повышенной вероятностью развития делирия у такой группы пациентов. Согласно тем же рекомендациям, длительность анестезии свыше 3 часов также провоцирует развитие ПОД [63]. Кратность анестезии, разумеется, также имеет свое негативное влияние на головной мозг [133]. К немодерируемым факторам риска развития повреждения головного мозга, которые также стоит учитывать, относятся мужской пол и низкий образовательный уровень (для старшей возрастной группы детей). Кроме того, интересно, что принадлежность к белой расе уменьшает вероятность делирия [129].

### **1.3.2 Интраоперационные факторы**

Если говорить о самом оперативном вмешательстве в кардиохирургии, то начинается оно с постановки центрального венозного катетера, что может доставлять дискомфорт ребенку при неадекватной анальгезии. Учитывая, что боль в интраоперационном периоде является предиктором развития ПОД, необходимо учитывать и применять анальгезию не только на этапе хирургического вмешательства, но и в периоде подготовки пациента [62, 115, 140]. На этапе анестезиологического обеспечения можно столкнуться с такой проблемой, как

гипогликемия или гипоксия, которые очень быстро нарушают энергетический обмен клеток мозга и приводят к его повреждению с развитием клинических проявлений [91]. При этом гипоксия может возникнуть по самым разным причинам, в том числе из-за снижения кислород транспортной функции крови после кровопотери или гемодилюции и снижением содержания гемоглобина в крови, что является весьма характерным для кардиохирургических операций. С целью коррекции такого состояния применяют трансфузию компонентов донорской крови, что положительно сказывается на кислородной емкости крови и профилактирует гемическую гипоксию, а дотация свежезамороженной плазмы способна стабилизировать коагуляционный гемостаз и сократить кровопотерю. Но при всех положительных эффектах трансфузии нельзя забывать, что все компоненты донорской крови представляют собой чужеродный генетический материал для организма пациента и любое их количество способно инициировать СВО [65, 145], который в головном мозге будет проявляться как нейровоспалительная реакция с повреждением НВЕ и последующим развитием различных когнитивных нарушений, например, ПОД [35]. В недавнем исследовании установлено, что у детей, которым хотя бы раз проводилась трансфузия, вероятность развития ПОД в 2 раза выше, относительно детей без нее. Более того, наблюдалась следующая взаимосвязь: каждые 10 мл трансфузии эритроцитарной массы на килограмм массы тела увеличивало вероятность развития делирия на 90 % [103]. Если же продолжить тему СВО, то стоит отметить и тот важный факт, инициированный во время операции, он способен персистировать на протяжении 3 дней после операции и нарушать ауторегуляцию головного мозга [75, 161]. В конечном итоге, такое нарушение ауторегуляции приведет к снижению церебральной перфузии с последующей гипоксией головного мозга и закономерно развивающимися когнитивными нарушениями [25, 78].

### 1.3.3 Факторы искусственного кровообращения

Отдельной группой факторов выступает искусственное кровообращение (ИК) ввиду своего многообразия и объема влияния на организм маленького пациента [20, 76]. Первым фактором может выступать контакт крови пациента с чужеродной поверхностью контура ИК. Все дело в том, что как бы не старались производители, поверхность контура ИК не является эндотелизированной, а потому контакт ее с кровью провоцирует развитие СВО [76, 117]. Кроме того, угрозу несут и другие составляющие части ИК – работа роликовых насосов и кардиотомных аспираторов, что приводит к контакту крови пациента с воздушной средой и гемолизу. Такое сочетание несет угрозу как развития СВО, так и гемической гипоксии из-за гемолиза [28].

Следующим патологическим фактором ИК можно считать неизбежную гемодилюцию. Несмотря на широкий выбор оксигенаторов и индивидуальный их подбор под антропометрические параметры каждого ребенка всегда присутствует первичный объем заполнения, который при начале ИК вызывает снижение гематокрита и онкотического давления крови. Сочетаясь с вазоплегией и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, вызванной СВО, происходит накопление излишней жидкости в интерстициальном пространстве. Потенцируется это предрасположенностью детей, особенно первого года жизни, к таким перемещениям жидкости [39, 141]. Данное осложнение можно предотвратить, используя компоненты донорской крови в первичном объеме заполнения, но нельзя забывать о влиянии их на СВО и последующее повреждение ГМ [35, 143].

Разумеется, каждый оксигенатор оснащен максимально возможными фильтрами, в том числе, направленными на профилактику образования воздушных и материальных эмболов, опасных, в первую очередь, для головного мозга. Такие технологии совершенствуются с каждым годом. Тем не менее, проблема эмболии сосудов головного мозга в кардиохирургии не теряет своей актуальности, подтверждением чему служат многочисленные публикации на данную тему [13, 132]. Появление таких работ стало возможно благодаря внедрению в

кардиохирургическую практику специальных приборов для регистрации количества микроэмболов в контуре во время ИК [28, 44]. Проблема микроэмболов начала изучаться, однако, еще задолго до таких специальных приборов – применялась транскраниальная доплерография сосудов головного мозга в первые часы после операции. Результатом таких исследований стали интересные наблюдения, как например то, что воздушные эмболы могут находиться в церебральных артериях спустя 2 часа после операции, а материальные эмболы – 4 часа [12, 122]. Но несмотря на ценность таких результатов не удалось выявить четкую взаимосвязь проблемы эмболии и повреждения головного мозга по причине отсутствия регистрации количества эмболов в такой методике, которое можно было бы связать с выраженностью когнитивного дефицита [44]. Решением такого вопроса, на сегодняшний день, являются только приборы для непрерывной фиксации количества эмболов на все протяжении ИК.

Всегда необходимо помнить, что ИК является экстракорпоральной методикой, а следовательно температурный режим пациента при его проведении должен мониторироваться также четко и непрерывно, как другие показатели организма. При этом важность температурного фактора нельзя недооценивать. Как это ни странно, он тесно связан с предыдущим патологическим фактором ИК – микроэмболией. Суть проблемы в том, что притекающая в кардиотомный резервуар венозная кровь имеет более низкую температуру, чем оттекающая из оксигенатора артериальная (температура которой за счет обогрева оксигенатора обычно равна 37°C). При таком смешивании из жидкой части крови могут образовываться пузырьки воздуха, являющиеся в последующем источники воздушной микроэмболии сосудов головного мозга. Данному, а также некоторым другим осложнениям ИК посвящено специальное руководство, вышедшее в 2015 году [61]. Согласно его рекомендациям, необходимо профилактировать газовую микроэмболию при помощи мониторинга температуры венозной и артериальной крови. Градиент между ними при согревании или охлаждении пациента не должен превышать 10°C, кроме того, скорость согревания не может превышать 0,5°C в минуту. Контроль температуры важен и для избежания

церебральной гипертермии, способной негативно повлиять на головной мозг [57, 71]. Некоторые центры используют гипотермию во время длительного ИК с целью профилактики СВО. Учитывая действия СВО на НВЕ, было бы логичным считать это верным путём к профилактике церебрального повреждения. Однако, последние исследования демонстрируют отсутствия влияния гипотермии на уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1Ra, фактор некроза опухоли –  $\alpha$ , а также моноцитарный хемотаксический белок-1) при операциях в условиях ИК [81]. Интересным представляется и тот факт, что в группе пациентов с гипотермическим режимом ИК увеличивалась потребность в инотропной поддержке, что также говорит не в его пользу.

### **1.3.4 Факторы послеоперационного периода**

При всем многообразии пред- и интраоперационных факторов только ими не ограничивается влияние на вероятность возникновения ПОД. Существуют также немаловажные факторы послеоперационного периода, которые в кардиохирургии приобретают особое значение ввиду объема операции и длительности восстановительного этапа. Нередко требуется длительное нахождение в отделении реанимации, от чего пациенты испытывают стресс, обусловленный медицинскими манипуляциями, шумом и нарушением циркадных ритмов, болевым синдромом и многими другими факторами, что может приводить к делирию [47, 111]. Для облегчения состояния таких пациентов, создания им благоприятного психо-эмоционального фона, а нередко и для синхронизации пациента с аппаратом ИВЛ применяются седативные препараты. Для детей это чаще всего препараты бензодиазепинового ряда. Но такое стремление не всегда идет на пользу больному и, исходя из последних исследований, только увеличивает частоту развития ПОД, а вместе с тем и длительность нахождения в реанимационном отделении [102, 136]. Интересно



еще и то, что пагубное действие бензодиазепинов может усиливаться введением антихолинергических препаратов [27]. Вероятно, в данном случае, более эффективной и безопасной была бы седация на основе пропофола или дексметомидина, но в нашей стране она пока законодательно запрещена. При этом в международных рекомендациях именно эти препараты предлагаются к использованию для борьбы с ПОД [62].

Зачастую пациентам требуется пролонгированная искусственная вентиляция легких, что напрямую связано с риском развития делирия. В недавнем исследовании показано, что любой вид респираторной поддержки способен приводить к нему. Разумеется, инвазивная ИВЛ с наличием у ребенка эндотрахеальной трубки обладает наибольшим воздействием на него, тем не менее обращает на себя внимание то, что даже назальные канюли для кислородотерапии способны увеличивать риск развития ПОД [112].

#### **1.4 Диагностика послеоперационного делирия**

Как уже было сказано ранее ПОКД встречается гораздо чаще делирия, но алгоритм ее выявления очень непрост и строится на обязательном двухэтапном тестировании – до и после операции для сравнения результатов. В плане диагностики ПОД является более простой формой когнитивных нарушений с некоторыми особенностями, к которым вернемся позднее. Для начала нельзя не разобраться, что собой представляет делирий в клиническом плане. Агрессия, иногда с самоповреждающими действиями (попытки удаления дренажных трубок, венозных катетеров и т.д), ажитация, бессонница, нарушение циркадных ритмов, дезориентация, неконтролируемая речь, нарушения кратковременной памяти, галлюцинации, депрессия, нарушения восприятия, снижение уровня внимания, нарушения сознания [109]. Все это – описание различных проявлений ПОД у детей. Оно знакомо многим врачам, работающим с детьми, прежде всего, потому что оно

во многом похоже на обычное детское поведение в условиях стресса. Ведь ребенок имеет на это право, испытывая чувство страха перед медицинскими манипуляциями и находясь в отдалении от родителей. Учитывая это, особо важным становится возможность отличать такое поведение от проявления делирия. В этом могут помочь специальные диагностические шкалы. Их ценность, и без того немалая, резко повышается для кардиохирургических пациентов ввиду частого их нахождения в условиях реанимации с продленной ИВЛ, что затрудняет с ними контакт. Однако, в современных шкалах такие сложности учтены, как учтены и особенности детей самого разного возраста [106]. Рассмотрим несколько из них.

Ранее уже было описано, что делирий в послеоперационном периоде, в большинстве случаев, наблюдается в гиперактивной форме с хорошо заметной клинической картиной [134]. Такой делирий в международных рекомендациях принято называть термином *emergence delirium* [49]. Однако, такая клиническая картина может возникать при обыкновенной ажитации ребенка и здесь крайне важно проводить дифференцировку с *emergence delirium*. Ажитация характеризуется беспокойством ребенка и возникновением у него неприятных ощущений. *Emergence delirium* включает более широкий спектр симптомов: расстройства сознания ребенка: дезориентацию в окружающем мире, изменение восприятия, в том числе гиперчувствительность к раздражителям и появление гиперактивной моторики в период пробуждения от анестезии с отсутствием успеха от попыток успокоить ребенка [8, 48, 159]. Проводить такую дифференцировку становится проще, используя шкалу *The Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED)*, одну из наиболее валидизированных и простых в применении [85, 124]. Как мы можем видеть, данная шкала состоит из 5 блоков, по которым оценивается ребенок от 0 до 4 баллов. Каждый блок оценивает определенную часть поведения ребёнка: зрительный контакт ребенка с окружающими, целенаправленность его действий, его возможность к осознанию своего окружения, общий уровень беспокойства и реакция ребенка на попытки его успокоить. Максимальный итоговый балл – 20. Результат 10 баллов и более говорит о наличии *emergence delirium* с уровнем чувствительности 64 % и специфичностью 86 %, 12 баллов и

более – 100 % и 94,5 % соответственно [94]. Однако, настолько высокий уровень чувствительности достигается только при активном проявлении клинической картины, то есть при гиперактивной форме делирия. Если же мы говорим о использовании ее для диагностики всех типов делирия, то ее чувствительность пока недостаточно ясна и по данным некоторых исследователей не превышает 50 % [54].

Всегда надо помнить о том, что спокойное поведение ребенка еще не означает отсутствие у него ПОД. Гипоактивная форма делирия не так редко имеет место быть. Для ее выявления, конечно, уже не подходит представленная выше шкала PAED. В таком случае наиболее оптимальной и валидизированной для кардиохирургической когорты пациентов будет шкала The Cornell Assessment for Pediatric Delirium (CAPD). По своей сути она является модификацией шкалы PAED с добавлением трех новых блоков, направленных на детекцию гипоактивной формы делирия [157]. Появились следующие области оценки: потребность в общении, недостаточный уровень активности во время бодрствования и замедленный ответ при взаимодействии с ребенком. Балльная оценка не изменилась и составляет также от 0 до 4 за каждый блок, но наличие ПОД подтверждается, в отличие от PAED, при результате уже от 9 баллов. Касательно чувствительности и специфичности необходимо приводить градацию по возрасту, исследованную в различных работах. Так, для детей старше 13 лет специфичность составляет 98 %, но вот чувствительность достигает лишь 50 %. Зеркально обстоит дело в группе детей до 2 лет, где специфичность уже будет всего 68 %, однако, чувствительность при этом составит 100 % [31, 135]. Вероятно, такое отличие по группам можно объяснить различиями в психике детей в зависимости от возраста. Относительно возраста, с которого можно начинать использовать описанные шкалы, существуют исследования и рекомендации по их применению начиная с периода новорожденности [54]. Шкала CAPD представлена в таблице 1. Представленные шкалы являются хорошим примером того, что оценка ПОД в условиях палаты реанимации не занимает много времени и сил, но может принести немало новой информации о пациенте. Важно лишь выполнять ее регулярно и, конечно же, только после оценки ребенка по шкале боли, удобной для

вашего использования, например, FLACC (Face, legs, activity, cry, consolability), Neonatal infant pain scale или Wong-Baker [137].

Таблица 1 – Шкала The Cornell Assessment for Pediatric Delirium

Критерий	Не выражено	Незначи- тельно выра- жено	Уме- ренно выраже- но	Значи- тельно выражено	Макси- мально выражено
Ребенок вступает в зрительный контакт с мед. персоналом/	4	3	2	1	0
Действия ребенка целенаправленны	4	3	2	1	0
Ребенок осознает свое окружение	4	3	2	1	0
Ребенок беспокойный	0	1	2	3	4
Ребенка невозможно успокоить	0	1	2	3	4
Замедленная реакция на раздражители	0	1	2	3	4
Недостаточная активность во время бодрствования	0	1	2	3	4
Потребность в общении/выражении своих нужд	4	3	2	1	0

## 1.5 Маркеры повреждения головного мозга

ПОД является клиническим проявлением церебрального повреждения, однако существуют также специальные биохимические маркеры, которые позволяют оценить наличие и объем деструкции максимально объективно. Все эти маркеры участвуют в работе НВЕ и при нарушении ее функции неизбежно появляются в крови. Таким образом, они являются объективным показателем нейровоспаления и оценка их количественного содержания имеет значимую диагностическую и прогностическую ценность.

### 1.5.1 Белок S-100-β

Белок S-100-β относится к семейству кальций-связывающих белков (как кальмодулин и тропонин С). Данное семейство состоит из 17 белков и было открыто В. Моог в 1965 году. Название «S100» связано со способностью белков этого семейства растворяться в 100 % растворе сульфата аммония при pH 7,2. На настоящее время к этому семейству относится не менее 25 белков, которые в основном являются внутриклеточными кальций-сенсорными и кальций-связывающими белками с молекулярным весом 10–12 килодальтон. Некоторые члены семейства S100 имеют возможность связывания с ионами цинка и меди. Захват ионов меняет пространственную организацию S100 белка и обеспечивает возможность связи с различными белками – мишенями их биологического действия (документировано более 90 потенциальных белков-мишеней). Различные изоформы и конформеры белков S100 представляют наиболее универсальные из известных макромолекул, которые участвуют в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему

информации, принимают участие в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты. Данный белок вырабатываются глиальными клетками и Шванновскими клетками центральной нервной системы, затем транспортируются в нейроны. При различных повреждениях головного мозга происходит активация глии, что и ведет к повышению уровня этого биомаркёра [7]. Белок S100-β принимает участие в регуляции активности ферментов энергетического обмена в клетках мозга, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран. В низких концентрациях белок S100-β проявляет нейротрофические свойства при развитии или репарации головного мозга. При этом высокие его концентрации способны приводить к нейротоксическим эффектам, например, участвуя в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний [30, 127, 131, 164]. Стоит отметить, что существуют исследования, показывающие повышенный уровень S100-β даже в отсутствии повреждения мозговой ткани. Связано это с тем, что определенная его концентрация присутствует в жировой ткани и ее травма, например при торакотомии, способна привести к повышенному его уровню в сыворотке крови [24, 163].

Белок S100-β является нейроспецифическим маркёром и повышается при повреждениях НВЕ различной этиологии (гипоксической, ишемической, травматической, нейротоксической). Несмотря на то, что по его показателям невозможно определить этиологию повреждения нервной ткани, он обладает высокой диагностической значимостью благодаря нескольким отличительным чертам: легко обнаруживается в сыворотке крови, при этом требуется минимальное ее количество, кроме того, обнаруживается и в ликворе (что даже является более достоверным). Кроме того, имеет короткий период полужизни – 1 час, что позволяет максимально точно определять момент воздействия на нейроны [88]. Элиминация происходит с мочой, что добавляет еще один способ его определения – согласно многочисленным исследованиям, его концентрация при этом соответствует объему пораженной ткани, исходя из механизма его появления

в моче, определяться чуть позже, чем происходит непосредственно повреждение [9, 123, 66]. Также необходимо отметить, что белок S100-β обладает высокой прогностической значимостью, повышаясь уже при минимальных мозговых повреждениях, задолго до клинических или инструментальных признаков церебрального поражения и коррелирует с объемом повреждения [1, 42, 66, 128]. При этом многие авторы отмечают, что если поражен большой объем тканей (к примеру, поражение травматического генеза), то прогностическая ценность его несколько ниже, чем при изолированном церебральном повреждении [32, 74]. В современных работах, кроме того, показано, что стимулом для выброса S100-β могут быть системное воспаление [108], высокий уровень глутамата [155] и окислительный стресс [130].

### **1.5.2 Нейронспецифическая енолаза**

Нейронспецифическая енолаза (NSE) открыт в 70-х годах 20-го века. Относится к группе ферментов енолаз, необходимых для гликолиза и присутствующих во всех клетках организма, каждая из таких енолаз тканеспецифична. NSE является внутриклеточным ферментом зрелых нейронов головного мозга и периферической нервной системы. Уровень NSE повышается в крови и ликворе при повреждении нейронов, как это и наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, деменция т.д.), гипоксии и травмах головного мозга [120]. Обладает он и высокой прогностической значимостью, так как его повышенный уровень говорит о продолжающемся процессе деструкции нейронов и высокой вероятности неблагоприятного неврологического исхода. При этом важное значение имеет скорость нарастания концентрации маркера в крови [147, 151]. Благодаря изучению NSE было установлено, что при психических заболеваниях, таких как шизофрения и сенильная деменция имеется нарушение нейронального гликолиза и

энергетический дефицит в нейронах головного мозга [16]. Существуют также исследования, доказывающие взаимосвязь NSE и глиального фибриллярного кислого белка с развитием ПОД в кардиохирургии [27]

### **1.5.3 Глиальный фибриллярный кислый белок**

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) представляет собой белок промежуточной нити и входит в состав глиальных клеток – астроцитов. Открыт и описан в работах L. F. Eng в 1969 году [59]. Выполняет опорную функцию, являясь частью цитоскелета клеток, кроме того, принимает участие в клеточном движении и коммуникации, а также в функционировании ГЭБ. Является высокоспецифичным белком и обнаруживается только в головном мозге. GFAP стимулирует васкуляризацию белого вещества посредством индуктивного воздействия астроцитов на эндотелиальные клетки. Синтез миелина также зависит от содержания кислого белка [95]. В добавок, с помощью GFAP протекают процессы митоза астроцитов, что имеет исключительное значение при повреждениях мозга любого генеза. При этом развивающаяся астроцитарная реакция приводит к формированию глиального рубца через 10—16 дней после начала инсульта или черепномозговой травмы (ЧМТ) [7, 55]. Повышенные концентрации GFAP крови и ликворе свидетельствуют о нарушении целостности мембран астроцитов и позволяют говорить о дисфункции ГЭБ и последующей гибели нейронов [36, 114].

## **1.6. Методы ограничения системного воспалительного ответа**

Как уже упоминалось ранее, большую роль в развитии СВО играет гемодилюция. С целью ее профилактики применяется минимизация прайма



аппарата ИК, однако зачастую, у детей этого недостаточно. В этом случае можно выполнять гемоконцентрацию с помощью ультрафильтрации. Это одна из первых методик, препятствующих СВО, в истории кардиоанестезиологии. Первые упоминания у ней можно встретить в работе Romagnoli A. от 1976 года [127]. Осуществляется она с помощью колонки для ультрафильтрации. Ее поры пропускают только жидкую часть крови, задерживая крупные молекулы, например альбумина, что позволяет коллоидно-осмотическому давлению крови оставаться стабильным в течение всего периода ИК. Позже стало известно, что ультрафильтрация обладает дополнительным противовоспалительным эффектом – вместе с ультрафильтратом элиминируются медиаторы воспаления из крови, такие как С3а, С5а, интерлейкин-1,6,8,10 [67, 158, 144]. Продолжением ультрафильтрации и ее разновидностью является модифицированная ультрафильтрация. Это процедура, при которой фильтрации подвергается перфузат, оставшийся в аппарате и кровь пациента после окончания ИК, при этом концентрированная кровь возвращается пациенту через венозную канюлю. Такая методика позволяет существенно повысить гематокрит крови больного [21, 156].

Роль лейкоцитов в развитии СВО не подвергается сомнению. Причем, это справедливо как для собственных лейкоцитов пациента, так и для попавших к нему вместе с трансфузией. Для борьбы с их влиянием во время ИК применяются лейкоцитарные фильтры, которые способны достоверно снижать количество лейкоцитов, препятствуя развитию СВО [23].

Долгое время велось обсуждение вклада гипотермии в профилактику СВО. Ранее считалось, что наравне со снижением метаболизма организма должна уменьшаться и выраженность СВО. Однако, в исследованиях последних лет показано, такого эффекта достигнуть нельзя. В частности, в одной из работ было проведено сравнение двух групп пациентов: оперированных в условиях нормотермии и гипотермии до 32°C. Анализ продемонстрировал, что в группе с гипотермией уровень интерлейкинов (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1Ra, фактор некроза опухоли –  $\alpha$  был не ниже, чем в группе с нормотермией. При этом, потребность в инотропной поддержке была достоверно выше в гипотермической

группе, что говорит, разумеется, не в ее пользу [80]. Применение гипотермии у детей в диапазоне  $27,1 \pm 0,4$  ° С в сравнении с  $33,4 \pm 0,3$  ° С приводит к статистически достоверному снижению экспрессии L-селектина и  $\beta 2$ -интегринов (CD11a, CD11b и CD11c) в течении 30 минут после завершения искусственного кровообращения. Но по истечению этого времени их уровень становится равным с группой, где температура составляла  $33,4 \pm 0,3$  ° С. Таким образом, гипотермия- $27,1 \pm 0,4$  ° С способствует задержке высвобождения, но не снижению количества медиаторов воспаления и, соответственно, развития системного воспалительного ответа [148]. Аналогичное исследование в детской когорте пациентов с температурными режимами 34° С и 24° С также не выявило отличий по содержанию маркеров воспаления IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли –  $\alpha$  [139]. Тем не менее, гипотермия все-таки способна оказывать опосредованный противовоспалительный эффект. Заключается он в редуцировании скорости перфузии при уменьшении температуры тела и метаболических потребностей. Это ведет к снижению работы роликовых насосов и контакта крови пациента с поверхностью контура ИК. В одном из исследований было даже показано, что развитие синдрома капиллярной утечки и накопление внесосудистой жидкости у детей в условиях циркуляторного ареста происходит в значительно меньшей степени по сравнению с непрерывным искусственным кровообращением [99].

Переходя от перфузиологических методов протекции от СВО к фармакологическим, можно начать с применения апротинина. Данный препарат ингибирует экспрессируемый на поверхности тромбоцитов и клеток эндотелия рецептор (рецепторы активируемые протеазой -- Protease-activated receptors) приводя к блокированию процесса агрегации и снижению воспаления [26]. Тем не менее, применение апротинина при кардиохирургических операциях не доказало его эффективность. Не было зафиксировано снижение выраженности СВО, как не уменьшалась и длительность пребывания ребенка в отделении реанимации и периода ИВЛ-зависимости [83].

Исходя из механизма их действия, можно было бы надеяться, что эффектом лимитирования СВО будут обладать глюкокортикоиды. И действительно,

показано, что метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг уменьшает продукцию IL-6 и IL-8, но не IL-10 и IL-1ra [165]. Но при этом нельзя отрицать и работы, в которых доказано, что применение метилпреднизолона у детей во время ИК коррелирует с большей частотой послеоперационной инфекции и респираторной недостаточности [119]

### **1.7. Стратегии профилактики когнитивных нарушений в предоперационном периоде**

Факт негативного влияния когнитивных нарушений в послеоперационном периоде кардиохирургических операций доказан во многих исследованиях. Кроме того, до сих пор остается открытым и требует исследования вопрос долгосрочных результатов такого лечения: степень репарации головного мозга после повреждения, отдаленные когнитивные исходы, качество жизни таких пациентов [100]. В связи с таким широким набором проблем и нерешенных вопросов вопрос разнообразия стратегий их профилактики всегда актуален. Выше были перечислены наиболее значимые факторы интраоперационного периода и предложены способы борьбы с ними. Однако, нельзя минимизировать значимость предоперационного периода и того воздействия, которое можно оказать на ребенка в это время.

Ранее уже упоминалось, что повышенная тревожность является доказанным фактором риска когнитивных нарушений. Однако, отсутствие тревожности у ребенка перед операцией не говорит о том, что в детской анестезиологии не требуется особый подход и стратегии. Логичным кажется применение седативных препаратов в виде премедикации, что должно обеспечивать должный уровень спокойствия ребенка и профилактику психоэмоционального возбуждения. Но, как уже упоминалось ранее, любые седативные средства сами по себе могут провоцировать развитие послеоперационных когнитивных нарушений [64, 79]. И

здесь на первый план по эффективности и безопасности выходят нефармакологические стратегии профилактики когнитивных нарушений. Их достоинства относительно фармакологических методик очевидны, тем не менее необходимо понимать, что все являются комплексными по своему воздействию, то есть требуют определенного количества затраченного врачом времени, уровня подготовки и, для максимального эффекта, участия клинического психолога и родителей ребенка. Хорошим примером такой стратегии служит ADVANCE-стратегия [62]. Это аббревиатура и расшифровывается она следующим образом:

Anxiety-reduction – уменьшение тревожности

Distraction – отвлечение

Video modeling and education – видео-моделирование и обучение

Adding parents – участие родителей

No excessive reassurance – без лишних заверений

Coaching – тренировка

Exposure/shaping – воздействие

Как можно наблюдать, такой подход предполагает обязательное участие родителей и не ограничивается однократным разговором с психологом или врачом. Смысл его заключается в комплексе упражнений и тренировок, что поможет подготовить ребенка к оперативному вмешательству и стрессу, связанному с ним. Но кроме того, есть возможность подготовить родителей к возможным когнитивным расстройствам ребенка и обучить способам борьбы с ними, ведь зачастую терапия когнитивных нарушений требует длительного времени, превышающего период нахождения маленького пациента в клинике.

## 1.8. Заключение

Таким образом, суммируя все факты, описанные выше, можно говорить о том, что проблема врожденных пороков не просто актуальна и обсуждаема в мире,

но и требует дальнейшего изучения. Эпидемиология ВПС стимулирует к этому научное сообщество. В настоящее время отмечается рост частоты ВПС: с 9 на 1000 в 1995 г. до 14,2 на 1000 новорождённых в последние годы [2, 34, 77]. Однако истинная распространенность пороков сердца может быть гораздо выше. Так, по данным Института показателей и оценки здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation) при Университете им. Вашингтона в Сиэтле, США, общее количество человек с диагнозом ВПС во всем мире в 2015 году достигло  $\approx 49$  млн [68]. При этом прогнозируется, что 85 % детей с ВПС смогут благополучно дожить до совершеннолетия [70], из них 1–2,9 млн. благополучно доживут до старческого возраста [40]. С увеличением выживаемости и продолжительности жизни детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу ВПС, новым актуальным вопросом научных исследований становится протекция когнитивных функций и послеоперационного делирия [97]. Дети, успешно перенесшие кардиохирургическое вмешательство, попадают в группу риска развития когнитивных нарушений, обусловленных как биологическими, так и медико-социальными факторами. Частота и тяжесть данных нарушений увеличивается пропорционально тяжести ВПС [96] и во многом зависит от наличия сопутствующих генетических патологий [37, 72, 149]. По этой причине предельно важно изучение всех модифицируемых патологических факторов кардиохирургических операций для их минимизации, что позволит, в конечном итоге, добиться снижения распространенности и степени выраженности когнитивных нарушений среди детей с ВПС.

## **ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Дизайн исследования**

Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ НИИ КПССЗ. В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, которым проводилось плановая радикальная коррекция врожденного порока сердца – дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения. Исследование является проспективным рандомизированным. Период включения пациентов: с ноября 2018 по июнь 2020 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол №20 от 20.11.2018).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

## I этап

Скрининг пациентов, у которых планируется оперативное вмешательство на соответствие критериям включения и исключения (n=380)

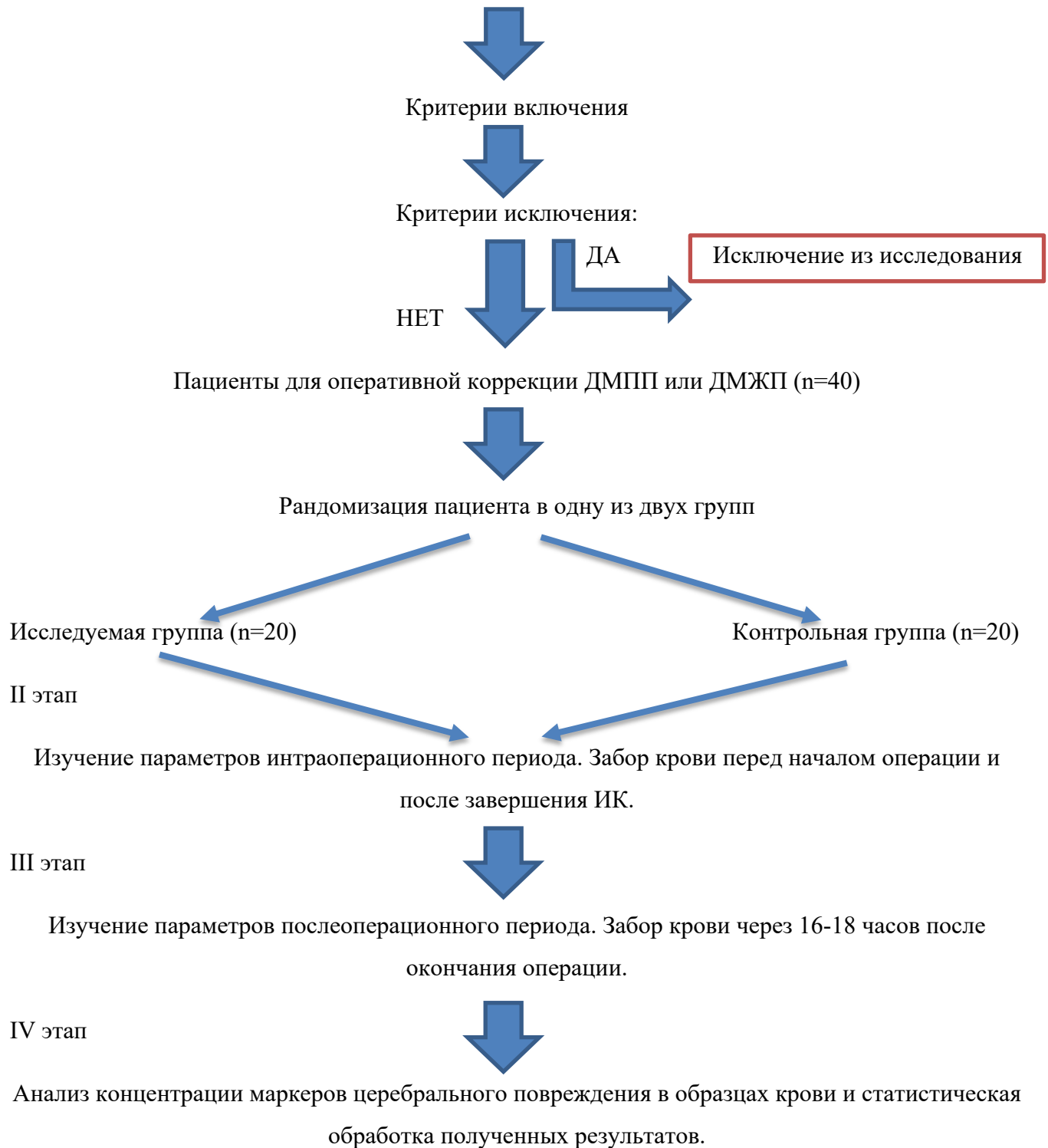


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования

## **2.1. Общая характеристика исследуемой когорты пациентов**

С целью определения возможности включения ребенка в исследование за сутки перед операцией проводился 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;
- Имплантированный электрокардиостимулятор;
- Любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или периоперационном периоде;
- Нестабильность гемодинамики, требующая предоперационной фармакологической и/или механической поддержки;



- 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 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);

Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика исследуемых групп

Признак	Исследуемая	Контрольная	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.)	15,0 [12,0–23,3]	13,0 [11,0–21,3]	0,27
Рост (см)	81,0 [76,0–86,0]	75,0 [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 ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	7,4 [6,6–7,9]	7,5 [7–9]	0,17

Продолжение таблицы 2

Признак		Исследуемая	Контрольная	p
Уровень эритроцитов (*10 <sup>12</sup> /л)		4,6 [4,5–4,8]	4,6 [3,9–5]	0,7
Уровень гемоглобина (г/л)		118,5 [115–121,3]	117,0 [112,8–119,0]	0,29
Уровень гематокрита (%)		36,0 [34,0–38,0]	35,0 [33,0–37,0]	0,34
Уровень прямого билирубина		2,4 [2,1–3,3]	2,9 [2,1–3,7]	0,54
Уровень непрямого билирубина		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]	4,0 [3,0–5,0]	0,98
Хирургическое вмешательство				
Диагнозы	ДМПП	15 (75 %)	15 (75 %)	1
	ДМЖП	5 (25 %)	5 (25 %)	1
Хирургический доступ	Срединная	14 (70 %)	15 (75 %)	0,85
	Боковой	6 (30 %)	5 (25 %)	0,85
Время ИК (мин.)		40,5 [33–47]	45,0 [35,0–49,5]	0,5
Время пережатия аорты (мин.)		27,5 [20,3–33,0]	29 [22,3–36,3]	0,59

Пациенты в группах были сопоставимы по всем признакам.

## 2.2 Характеристика и методология проведения анестезиологического обеспечения, искусственного кровообращения и оперативной коррекции ВПС

### 2.2.1 Методика общей анестезии

Всем пациентам анестезиологическое обеспечение проводилось по одинаковой схеме, согласно методике, принятой в клинике. После поступления пациента в операционную под местной анестезией проводилась катетеризация

периферической вены. Индукция анестезии осуществлялась посредством введения пропофола в дозе 2–3 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. С целью миорелаксации использовался пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее осуществлялась интубация трахеи, катетеризация центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. При начале оперативного вмешательства применялось болюсное введение фентанила 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала в себя постоянную инфузию пропофола в дозе 2–4 мг/кг/час и фентанила 5 мкг/кг/час при помощи инфузомата, а также ингаляцию севофлюрана в концентрации 1,0–1,5 МАК.

ИВЛ проводилось аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avans по полужакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами:  $FiO_2 = 0,25–0,3$ ;  $V_t = 6–8$  мл/кг;  $P_i = 10–15$  см. вод.ст;  $PEEP = 5–8$  см.вод.ст;  $T_i : T_e = 1:2$ . Контроль уровня  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе.

## **2.2.2 Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда**

ИК осуществляли по методике, принятой в клинике. Использовали аппарат Maquet HL 20. В качестве оксигенатора использовались мембранные оксигенаторы: Terumo Baby Fx-05, Sorin Dideco D101. Выбор оксигенатора зависел от расчетной объемной скорости перфузии на ИК. Объем первичного заполнения составлял 300 мл. В объем первичного заполнения всем пациентам добавлялся маннит, натрия бикарбонат и гепарин в расчетных дозировках. В роли коллоидного раствора (добавлялся только в ИГ выступал) 10 % раствор альбумина из расчета 1 г/кг массы тела. Кристаллоидным раствором был полионный раствор (Стерофундин). Эритроцитарная масса и СЗП добавлялись в КГ из расчета по 10 мл/кг. До начала ИК все пациенты получали гепарин из расчета 300 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем АСТ. ИК проводилось с перфузионным индексом 3,0 л/мин/м<sup>2</sup> в нормотермическом режиме (температура по

назофарингеальному датчику – 37°C. Поток газовой смеси в оксигенатор составлял, в среднем, 0,5 от объемной скорости перфузии. Фракция кислорода в газовой смеси регулировалась согласно данным КЩС и составляла 40–60 %. Уровень CO<sub>2</sub> в крови контролировался по анализу КЩС артериальной крови и регулировался объемом газовой смеси.

С целью кардиopleгии применялся охлажденный раствор Кустодиол в дозировке 50 мл/кг, экспозиция – не менее 8 минут. Доставка кардиopleгического раствора осуществлялась антеградно, в корень аорты. Для подачи раствора использовали специальные приставки с теплообменником фирмы Medtronic. Отработанный кардиopleгический раствор аспирировали в кардиотомный резервуар оксигенатора.

Во время ИК проводилась ультрафильтрация с целью элиминации избыточного количества жидкой части перфузата и предотвращения гемодилюции. Использовалась ультрафильтрационная колонка Maquet BC 20 plus.

В группе с добавлением компонентов донорской крови в первичный объем заполнения до начала ИК проводилась модифицированная ультрафильтрация нулевого баланса.

После окончания ИК всем пациентам проводилась модифицированная ультрафильтрация по описанным в литературе методикам с забором крови из артериальной канюли и возвратом концентрированной крови в канюлю нижней поллой вены.

После завершения модифицированной ультрафильтрации проводилась вакуумная ультрафильтрация оставшегося в кардиотоме перфузата по разработанной и внедренной нами новой медицинской технологии. После чего концентрированная кровь из колонки ультрафильтрации вводилась пациенту. Данная техника необходима для максимального сбережения крови пациента и позволяла поддерживать уровень гемоглобина и гематокрита без применения трансфузии.

### **2.2.3 Мониторинг**

В течение всей операции осуществлялся следующий мониторинг: ЧСС, инвазивное измерение АД через катетер в лучевой артерии, ЭКГ в трех отведениях, SpO<sub>2</sub>, NIRS головного мозга, центральная и периферическая температура. Кроме того, на всех основных этапах операции (начало операции, канюляция сосудов, завершение кардиоплегии, завершение ИК) проводился забор артериальной и венозной крови для контроля следующих параметров: pH, парциальное напряжение кислорода и углекислого газа, сатурация крови кислородом, уровень BE и бикарбоната, уровень лактата, натрия, калия, гемоглобина и гематокрита. Фиксировались эпизоды гипотензии и десатурации, а также потребность в инотропной поддержке.

### **2.3.4 Послеоперационный период**

Отслеживались следующие показатели в 1-е сутки послеоперационного периода для выполнения цели исследования: общее время ИВЛ, количество дней, проведенных в реанимации, потребность в инотропной поддержке, эпизоды гипотензии и десатурации, температура тела. Кроме того, уровень лейкоцитов и эритроцитов, мочевины, креатинина, билирубина фиксировались как перед операцией, так и после.

## **2.4 Методология исследования**

### **2.4.1 Маркёры повреждения головного мозга**

С целью установления наличия повреждения головного мозга проводилось измерение в сыворотке крови трех специфических маркёров: белка S100-β,

нейронспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка. Забор крови для измерений проводился 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 проводился только через центральный венозный катетер во внутренней яремной вене. Забор крови осуществлялся в объеме 2 мл на каждую контрольную точку, для получения 1 мл сыворотки. После забора крови проводилось центрифугирование, и из готовой сыворотки 0,5 мл использовалось для основного исследования и 0,5 мл в качестве резерва для проведения возможных дополнительных исследований. Образцы сыворотки помещались на хранение в холодильник при  $t = -18^{\circ}\text{C}$ . Разморозке и повторной заморозке образцы не подвергались. После окончания набора биологического материала сыворотка была исследована в лаборатории НИИ КПССЗ иммуноферментным методом с использованием реактивов: SEA068Hu ELISA Kit for Glial Fibrillary Acidic Protein, SEA567Hu ELISA Kit for S100 Calcium Binding Protein B, SEA537Hu ELISA Kit for Enolase, Neuron Specific. Проводилось сравнение содержания всех маркеров в двух группах и их динамика.

#### **2.4.2 Диагностика наличия послеоперационного делирия**

Для выявления делирия в послеоперационном периоде использовалась валидизированная для этого шкала The Cornell Assessment for Pediatric Delirium (CAPD) [54]. Данная шкала имеет наиболее высокий уровень чувствительности для нашей возрастной группы детей – до 100 % [31]. Максимальный балл по CAPD – 20. При сумме баллов от 9 можно говорить о наличии ПОД. Тестирование проводилось 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 оно проводилось 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; для детей старше от 1 года до 3 лет – шкала FLACC [137]. Сумма баллов более 3 по представленным шкалам говорит о наличии боли. Если при оценке выявлялся болевой синдром, то проводилась адекватная анальгезия с последующей повторной оценкой. Использование CAPD было возможно только при отсутствии боли у ребенка.

#### **2.4.3 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 для несвязанных выборок был основан на применении критерия Манна-Уитни, учитывая его наибольшую чувствительность среди всех непараметрических методов анализа [17], для связанных выборок использовался критерий Уилкоксона. Сравнительный анализ качественных данных проводился с применением таблицы сопряжения 2\*2 и критерия Хи-квадрата для абсолютных показателей.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Факторы интраоперационного периода

При анализе интраоперационного периода ни у кого из пациентов обеих групп не было выявлено эпизодов нарушения ритма сердца на всех этапах операции и гипотензии относительно дооперационного уровня по данным мониторинга (систолическое АД не снижалось более чем 10 мм.рт.ст), а также каких-либо нарушений кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови согласно анализу артериальной крови. После окончания основного этапа операции и снятия зажима с аорты у всех исследуемых происходило спонтанное восстановление ритма сердца до синусового в течение 1 минуты без эпизодов фибрилляции.

В таблице 3 представлено межгрупповое сравнение всех проанализированных факторов интраоперационного периода.

Описание количественных данных использованием медианы и межквартильного размаха в форме Me (Q1;Q3), качественных – в форме описания абсолютной и (в скобках) относительной частоты встречаемости. Критерий Манна-Уитни.

Согласно показателям интраоперационного анализа крови уровень гемоглобина во время ИК в ИГ составил 87 г/л, что значимо ниже ( $p = 0,008$ ) данного показателя в КГ – 92 г/л. В конце операции наблюдается еще более значимая разница – 106 г/л против 130,5 г/л ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом складывается картина при сравнении уровней гематокрита: 25,5 % в ИГ и 29 % в КГ на этапе ИК и 31,5 % и 40 % в периоде после ИК с должным уровнем значимости для обоих межгрупповых сравнений ( $p < 0,001$ ).

Если говорить о таких показателях адекватности перфузии и доставки кислорода, как уровень лактата и венозная сатурация крови то имелись



некоторые отличия по ним в разных периодах операции. В частности, уровень лактата не отличался по группам на основном этапе операции ( $p = 0,87$ ) и в конце ее ( $p = 0,46$ ), кроме того, не выходил за пределы референсных значений (0,5–2,2 ммоль/л). Касательно венозной сатурации в ходе ИК отличий по ее уровню в обеих группах выявлено не было ( $p = 0,26$ ), однако, в конце операции она была значимо выше в КГ ( $p = 0,01$ ).

Показателем оксигенации крови в нашем исследовании выступила пульсоксиметрия ( $SpO_2$ ), которая измерялась постоянно в течение всего анестезиологического обеспечения. По результатам данного мониторинга можно отметить, что перед началом оперативного вмешательства ( $p = 0,33$ ) и во проведения ИК ( $p = 0,75$ ) различий  $SpO_2$  выявлено не было. Но в третьей контрольной точке показатели пульсоксиметрии были значимо ниже в ИГ ( $p = 0,03$ ). Более узко направленным, чем  $SpO_2$  является показатель церебральной оксигенации ( $rSO_2$ ), который аналогичным образом регистрировался с начала и до конца анестезии. Данные, полученные в ходе этого мониторинга представлены следующим образом: как и  $SpO_2$  показатели церебральной оксиметрии значимо не отличались в первой ( $p = 0,77$ ) и второй ( $p = 0,4$ ) контрольных точках. Межгрупповой анализ указанного показателя в третьей контрольной точке продемонстрировал значимо более высокие значения в КГ ( $p = 0,008$ ).

При сравнении частоты использования инотропных препаратов по группам отличий с достаточным уровнем статистической значимости не выявлено ( $p = 0,7$ )

Таблица 3 – Характеристика факторов интраоперационного периода

Фактор	ИГ N = 20	КГ N = 20	p
Лабораторные показатели			
Нв во время ИК операции (г/л) #	87 [81,0–91,3]	92 [87,3–97,3]	0,008
Нст во время ИК (%) #	25,5 [24,0–27,0]	29 [27,8–31,0]	<0,001
Нв в конце операции (г/л) #	106,0 [101,8–110,3]	130,5 [104,0–125,5]	<0,001
Нст в конце операции (%) #	31,5 [30–33,3]	40,0 [38,8–41,5]	<0,001

Продолжение таблицы 3

Фактор	ИГ N = 20	КГ N = 20	p
Венозная сатурация крови во время ИК (%)	85,0 [83,8–89,0]	88,5 [86,0–90,0]	0,26
Венозная сатурация крови в конце операции (%) #	71,0 [69,8–73,0]	73,0 [71,8–77,0]	0,01
Лактат крови во время ИК (ммоль/л)	1,5 [1,3–1,8]	1,5 [1,2–1,9]	0,87
Лактат крови в конце операции (ммоль/л)	1,5 [1,3–1,7]	1,5 [1,2–1,7]	0,46
Показатели мониторинга			
Показатели SpO <sub>2</sub> перед операцией (%)	97,0 [90,5–98,0]	98,0 [95,5–98,5]	0,33
Показатели SpO <sub>2</sub> во время ИК (%)	100,0 [99,0–100,0]	100,0 [99,0–100,0]	0,75
Показатели SpO <sub>2</sub> в конце операции (%) #	99,0 [98,0–99,0]	99,0 [99,0–100,0]	0,03
Показатели rSO <sub>2</sub> перед операцией (%)	65,0 [61,5–73,5]	67,0 [61,5–70,5]	0,77
Показатели rSO <sub>2</sub> во время ИК (%)	83,0 [80,5–86,5]	85,0 [81,5–87,0]	0,4
Показатели rSO <sub>2</sub> в конце операции (%) #	70,5 [69,8–75,0]	77,0 [74,5–78,0]	0,008
Инотропные препараты			
Пациенты с применением инотропных препаратов	4 (20 %)	5 (25 %)	0,7
Показатели гидробаланса			
Объем в/в инфузии (мл)	133,2 [116,2–147,7]	126,9 [117,8–137,5]	0,2
Объем диуреза (мл)	74,0 [85,0–89,5]	75,5 [83,0–87,5]	0,4
Объем ультрафильтрации на ИК (мл)	200,0 [180,0–220,0]	190,0 [180,0–220,0]	0,35

Примечание. # статистически значимая межгрупповая разница ( $p < 0,05$ ).

\*Во всех случаях применения инотропных препаратов использовалась комбинация адреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин и милринона в дозе 0,5 мкг/кг/мин. ИГ – группа без применения компонентов донорской крови; КГ – группа с применением компонентов донорской крови. Здесь и далее – показатели  $SpO_2$  во время ИК фиксировались только после снятия зажима с аорты. Объем введенной жидкости и диуреза учитывался за весь интраоперационный период. Этап «во время ИК» – значения фиксировались на 15 минуте после начала ИК. Этап «в конце операции» – значения фиксировались после завершения кожных швов.

### 3.2 Факторы послеоперационного периода

Характеристика послеоперационного периода представлена в таблице 4.

Описание количественных данных использованием медианы и межквартильного размаха в форме Me (Q1;Q3), качественных – в форме описания абсолютной и (в скобках) относительной частоты встречаемости. Критерий Манна-Уитни.

Уровень гемоглобина, гематокрита, а также уровень эритроцитов ИГ были значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем в КГ, что является логичным продолжением показателей интраоперационного периода. Среди лабораторных показателей кислородного транспорта сатурация венозной крови значимо ниже в ИГ ( $p < 0,001$ ), но при этом уровень лактата в группах не отличался. Такой показатель СВО, как количество лейкоцитов демонстрирует более высокие цифры в КГ ( $p = 0,013$ ). Показатели печеночной функции, которыми выступили фракции билирубина не отличаются у прямого билирубина, однако значимая разница в пользу КГ есть у непрямого билирубина ( $p < 0,001$ ). Почечная функция оценена по уровню мочевины и креатинина, отличающиеся в анализируемых группах с преобладанием в КГ. Показатель гемостаза – дренажные потери были

сопоставимы в группах. Как были сопоставимы и время ИВЛ длительность нахождения в отделении реанимации. Количество пациентов с инотропной поддержкой не изменилось от интраоперационного периода.

Таблица 4 – Характеристика факторов послеоперационного периода

Фактор	ИГ N = 20	КГ N = 20	p
Лабораторные показатели			
Уровень гемоглобина в 1 сутки (г/л) #	101,0 [98,8–107,0]	124,0 [113,0–127,0]	<0,001
Уровень гематокрита в 1 сутки (%)	30,0 [29,0–32,0]	34,0 [33,0–36,0]	<0,001
Венозная сатурация в 1 сутки (%) #	70,0 [68,8–73,3]	76,5 [73,0–80,0]	<0,001
Лактат крови в 1 сутки (ммоль/л)	1,2 [1,1–1,35]	1,2 [1,08–1,3]	0,67
Уровень эритроцитов (*10 <sup>12</sup> ) #	3,8 [3,6–4,1]	4,8 [4,5–5,0]	<0,001
Уровень лейкоцитов (*10 <sup>9</sup> ) #	8,5 [7,9–11,1]	10,8 [9,3–12,8]	0,013
Уровень прямого билирубина в 1 сутки после операции (мкмоль/л)	2,9 [2,2–3,2]	3,3 [2,3–4,4]	0,29
Уровень непрямого билирубина в 1 сутки после операции (мкмоль/л) #	3,8 [2,7–4,9]	9,5 [4,9–13,0]	<0,001
Уровень креатинина в 1 сутки после операции (мкмоль/л) #	26,5 [19,8–31,0]	32,5 [26,0–40,0]	0,015
Уровень мочевины в 1 сутки после операции (ммоль/л) #	3,7 [3,1–4,9]	4,5 [4,0–5,5]	0,032

Продолжение таблицы 4

Фактор	ИГ N = 20	КГ N = 20	p
Показатели динамического наблюдения			
Дренажные потери за период нахождения в отделении реанимации (мл/кг)	54,6 [46,4–84,0]	68,0 [53,3–82,4]	0,3
Длительность нахождения в отделении реанимации (час.)	23,5 [21,0–29,0]	23,0 [21,8–41,5]	0,97
Длительность ИВЛ (час.)	7,0 [6,0–8,0]	8,0 [6,8–9,0]	0,34
Инотропные препараты			
Пациенты с применением инотропных препаратов*	4 (20 %)	5 (25 %)	0,7
Показатели гидробаланса			
Объем введенной жидкости за период нахождения в отделении реанимации (мл/кг)	655,0 [582,0–748,5]	635,0 [580,0–687,0]	0,29
Объем диуреза за период нахождения в отделении реанимации (мл)	370,0 [350,0–400,0]	395,0 [367,5–425,0]	0,12

Примечание. # статистически значимая межгрупповая разница ( $p < 0,05$ ).

\*Во всех случаях применения инотропных препаратов использовалась комбинация адреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин и милринона в дозе 0,5 мкг/кг/мин.

\*\*Длительность ИВЛ определялась как период с момента интубации пациента до момента экстубации и перевода на самостоятельное дыхание.

ИГ– группа без применения компонентов донорской крови; КГ – группа с применением компонентов донорской крови.

Объем введенной жидкости включал в себя в/в инфузию + энтеральный прием жидкости. Объем введенной жидкости и объем диуреза учитывались за период 16 часов после оперативного вмешательства.

### 3.3 Сравнительная характеристика биохимических маркёров повреждения головного мозга

С целью определения степени повреждения головного мозга пациентов использовались маркеры специальные маркёры: белок S100-β, нейронспецифическая енолаза и глиальный фибриллярный кислый белок, содержание которых в сыворотке крови определялось в трех контрольных точках.

#### 3.3.1 Белок S100-β

Показатели концентрации в крови белка S100-β, как маркера повреждения головного мозга у пациентов детского возраста, при радикальной коррекции ДМПП или ДМЖП условиях ИК в зависимости от применения компонентов донорской крови представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика белка S100-β по контрольным точкам

S100-β (нг/л)	Этапы исследования		
	До операции	Конец ИК	16 часов после операции
ИГ	185,3 [147,1–230,1]	522,1 [386,7–702,9] #*	167 [95,7–204,8] *
КГ	244,2 [165,9–360,2]	947,7 [696,9–1378,3] #*	207,7 [125,2–291,3] *

Примечание. \* 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.

В ИГ отмечается достоверное увеличение исследуемого маркёра после завершения ИК относительно начальной точки ( $p < 0,001$ ) со снижением ниже

начального уровня в точке наблюдения через 16 часов после окончания операции ( $p = 0,03$ ). Аналогичная картина представлена и в КГ: значимый прирост концентрации маркера после завершения ИК ( $p < 0,001$ ) со снижением от начального уровня в третьей контрольной точке ( $p = 0,03$ ). Наглядно динамика изменения уровня маркеров по группам продемонстрирована рис. 3 и рис. 4.

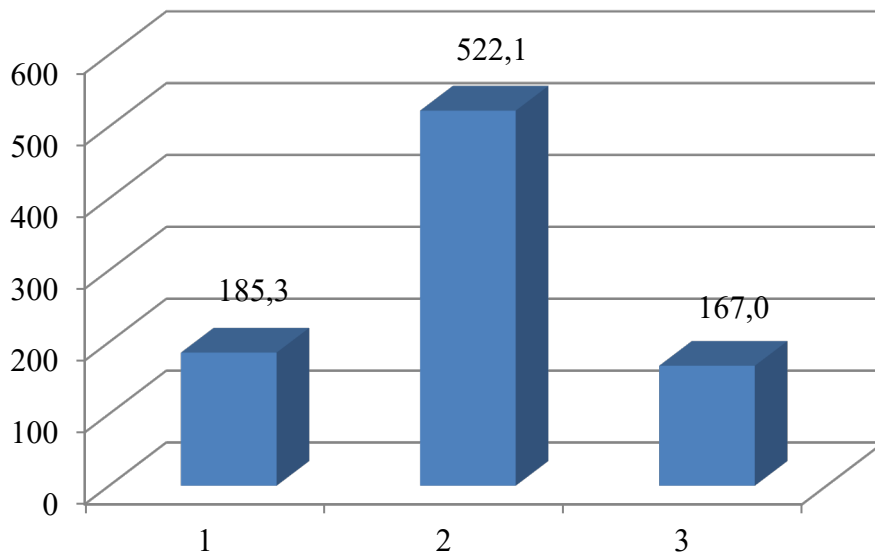


Рисунок 3 – Динамика белка S100-β (нг/л) по контрольным точкам в ИГ

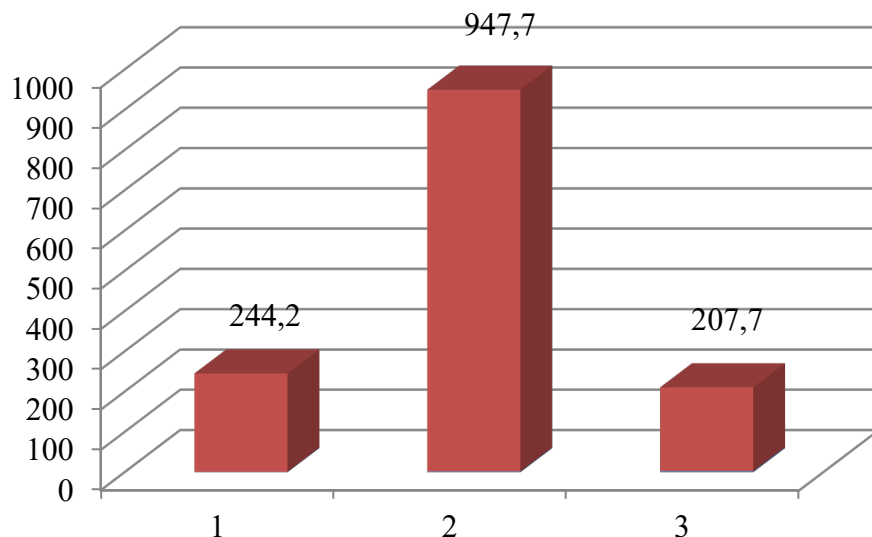


Рисунок 4 – Динамика белка S100-β (нг/л) по контрольным точкам в КГ

Относительно сравнения межгруппового сравнения по содержанию белка S100-β можно сказать, что до начала операции и через 16 часов после нее у

пациентов в ИГ и КГ оно значимо не отличалось ( $p = 0,33$  и  $p = 0,18$  соответственно). Однако медианное его значение после ИК достоверно выше в контрольной группе с применением компонентов донорской крови – 522,1 против 947,7 нг/л ( $p < 0,001$ ). Данное их взаимоотношение показано на рис. 5.

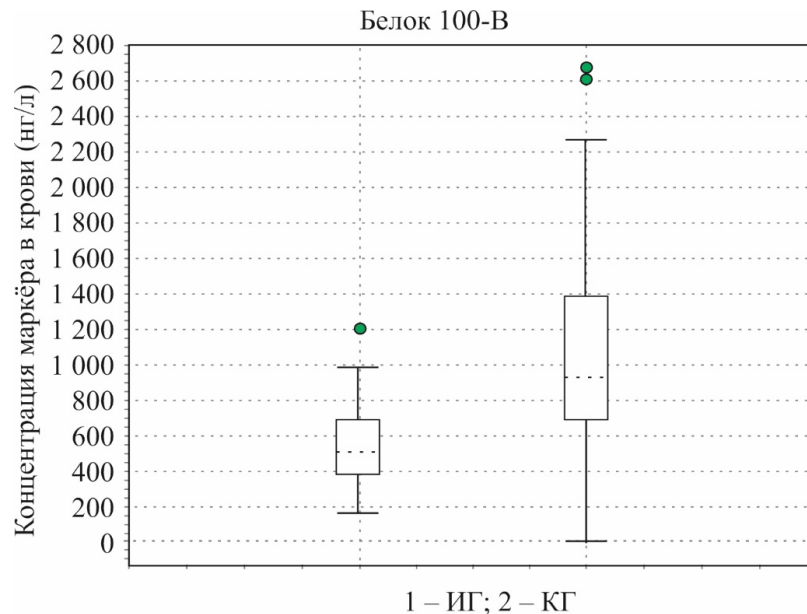


Рисунок 5 – Содержание маркера S100-β (нг/л) в ИГ и КГ во второй контрольной точке (после завершения ИК). ° – мягкие выбросы (значения, превышающие межквартильный размах более чем в 3 раза).

### 3.3.2. Нейронспецифическая енолаза

Показатели нейронспецифической енолазы (NSE), как маркера повреждения головного мозга у пациентов детского возраста, при радикальной коррекции ДМПП или ДМЖП условиях ИК в зависимости от применения компонентов донорской крови представлены в таблице 6.



Таблица 6 – Динамика NSE по контрольным точкам

NSE (нг/мл)	Этапы исследования		
	До операции	Конец ИК	16 часов после операции
ИГ	16,6 [13,4–19,6]	30,5#* [22,8–37,0]	19,9* [17,0–24,4]
КГ	14,5 [12,3–18,5]	44,9#* [34,1–55,1]	24,2* [16,7–29,3]

Примечание. \* 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.

Если говорить о таком маркёре как NSE, то можно увидеть картину аналогичную белку S100-β, а именно значимое увеличение его после окончания ИК в ИГ и КГ с одинаковым уровнем статистической значимости ( $p < 0,001$ ). В дальнейшем, однако, сходство с предыдущим маркёром не прослеживается, потому что происходит повышение концентрации NSE по сравнению с дооперационным уровнем также в обеих группах ( $p = 0,03$  для ИГ и  $p = 0,045$  для КГ). Иллюстрация динамики изменений NSE на рис. 6 и рис. 7.

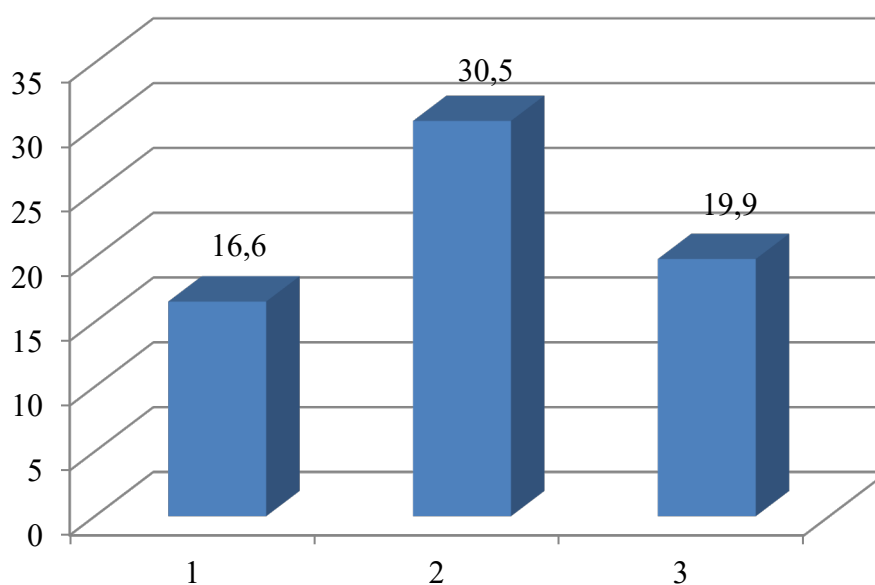


Рисунок 6 – Динамика белка NSE (нг/л) по контрольным точкам в ИГ

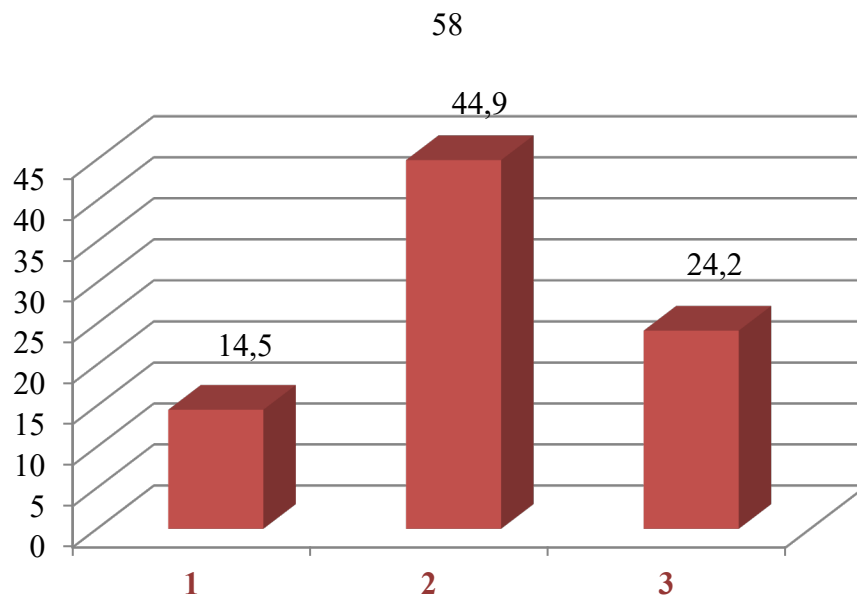


Рисунок 7 – Динамика белка NSE (нг/л) по контрольным точкам в КГ

Сравнение ИГ и КГ в точках до начала операции и через 16 часов после нее отличий не выявило. Тем не менее, выраженная разница медиан концентрации NSE между ИГ и КГ обнаруживается в точке после завершения ИК: значения в ней равны 30,51 и 44,92 нг/л соответственно с достаточным уровнем статистической значимости отличия между ними ( $p = 0,007$ ) (рис. 8).

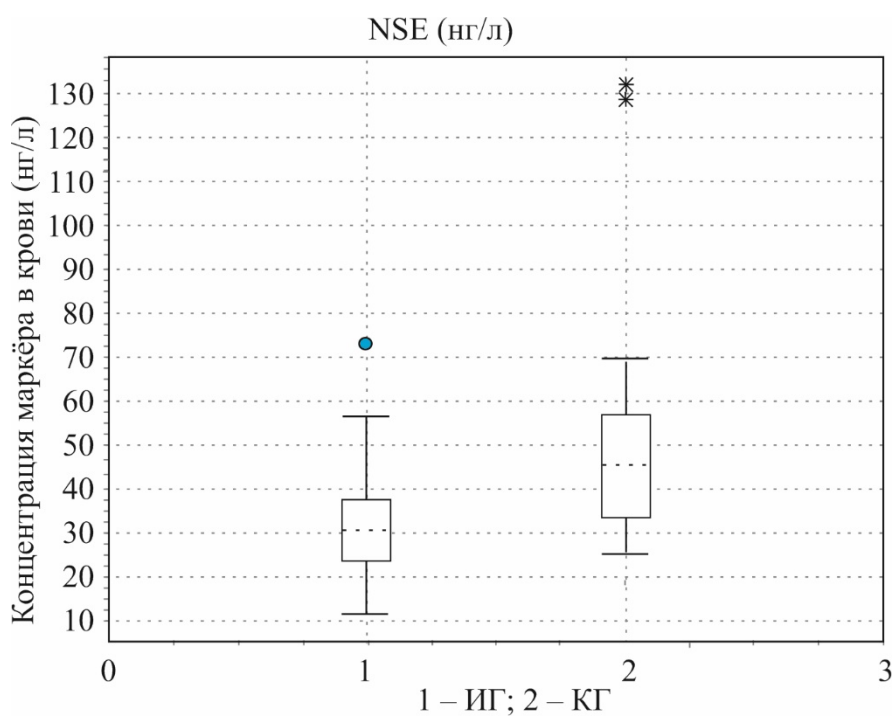


Рисунок 8 – Содержание маркера NSE (нг/л) в ИГ и КГ во второй контрольной точке (после завершения ИК). \* – экстремальные выбросы (значения, превышающие межквартильный размах более чем в 3 раза).

### 3.3.3 Глиальный фибриллярный кислый белок

Показатели глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), как маркера повреждения головного мозга у пациентов детского возраста, при радикальной коррекции ДМПП или ДМЖП условиях ИК в зависимости от применения компонентов донорской крови представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика GFAP по контрольным точкам

GFAP (нг/мл)	Этапы исследования		
	До операции	Конец ИК	16 часов после операции
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]

Примечание. \* 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.

При измерении значений маркера GFAP обнаружено значимое его увеличение после окончания ИК в ИГ ( $p < 0,001$ ) и в КГ ( $p < 0,001$ ). как и у двух предыдущих маркеров. Через 16 часов значение его не отличалось в ИГ ( $p = 0,21$ ),

при этом было выше исходного уровня в КГ ( $p < 0,001$ ). Динамика изменений GFAP в обеих группах представлена на рис. 9 и рис. 10.

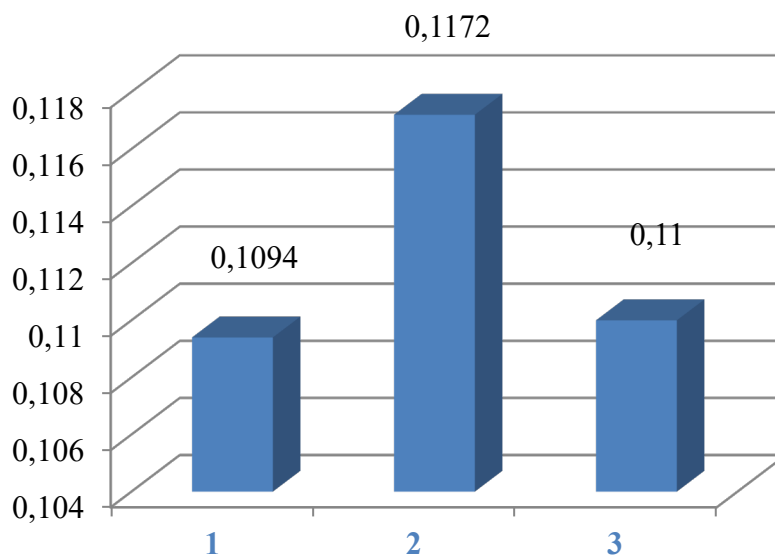


Рисунок 9 – Динамика белка GFAP (нг/мл) по контрольным точкам в ИГ

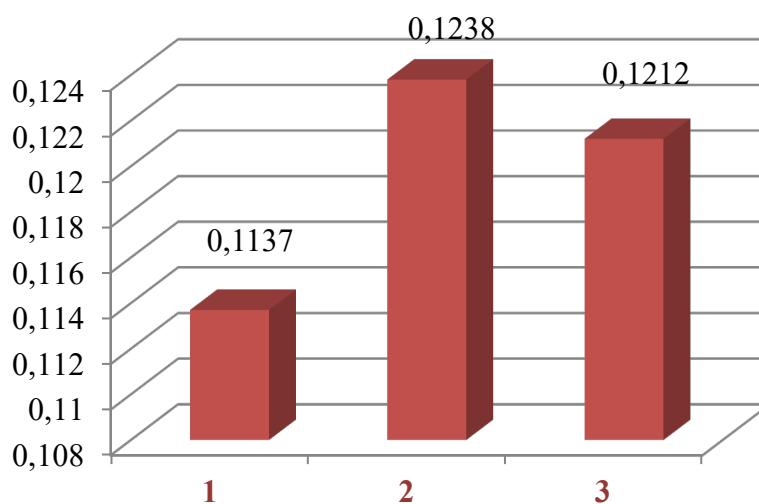


Рисунок 10 – Динамика белка GFAP (нг/мл) по контрольным точкам в ИГ

Межгрупповое сравнение не выявило различий значений концентрации маркера между ИГ и КГ до начала операции ( $p = 0,06$ ), при этом зарегистрировав их в конце ИК ( $p = 0,004$ ) и через 16 часов после окончания операции ( $p = 0,002$ ).

Диаграмма на рис. 11, представленном ниже, демонстрирует описанное различие между группами.

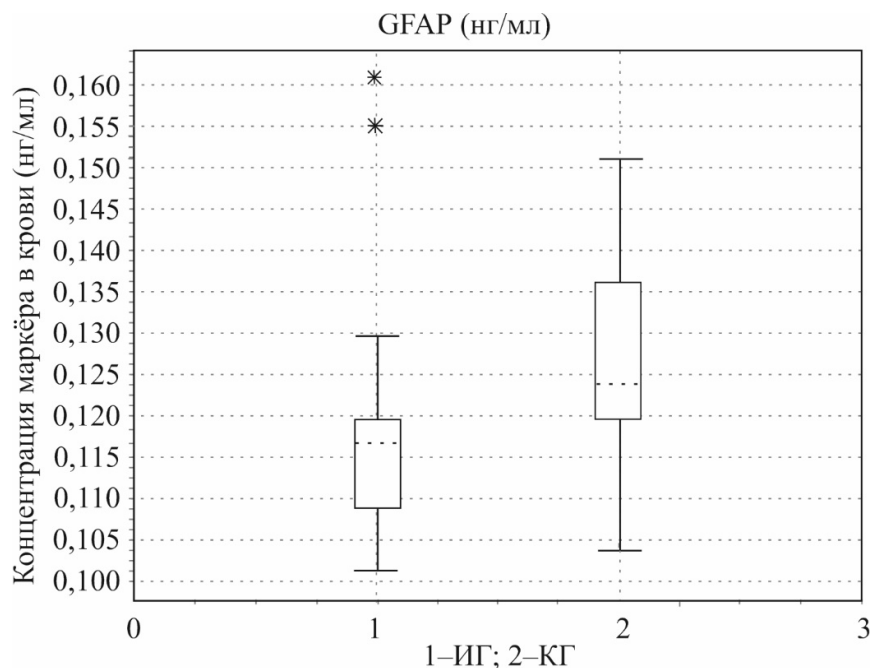


Рисунок 11 – Содержание маркера GFAP (нг/мл) в ИГ и КГ во второй контрольной точке (после завершения ИК).

### 3.4 Послеоперационный делирий

#### 3.4.1 Мониторинг послеоперационного делирия

При оценке наличия и степени выраженности ПОД у пациентов использовалась шкала The Cornell Assessment for Pediatric Delirium (CAPD), являющийся комплексной валидированной шкалой, подходящей для данного возрастной группы исследуемых [39]. Согласно данной шкале, проводится балльная оценка от 0 до 32 баллов, результат от 9 баллов и более говорит о наличии ПОД. При оценке по CAPD из 40 пациентов у 9 выявлен ПОД, что составило 22,5 %. Среди всех пациентов средний балл составил 5 [3–8]. Максимальный балл – 19, минимальный – 0.

Если рассматривать оценку делирия по группам, то наблюдается следующее: в ИГ делирий диагностирован у 2 детей (10 %), средний балл составлял 3,5 [2,5–5]., минимальная оценка равнялась 0 баллов, а максимальная – 11. В КГ шкала CAPD выявила делирий у 7 пациентов или 35 %, наблюдался средний балл 7 [3–9,25], при этом минимальное зафиксированное значение по названной шкале – 0 баллов, максимальное – 19. Следует отметить, что при межгрупповой оценке ИГ и КГ выявлена статистически значимая разница по среднему баллу между группами ( $p = 0,026$ ), но нет значимой разницы по количеству пациентов с делирием в группах ( $p = 0,06$ ). Диаграмма с наглядным представлением балльной оценки представлена ниже на рис. 12.

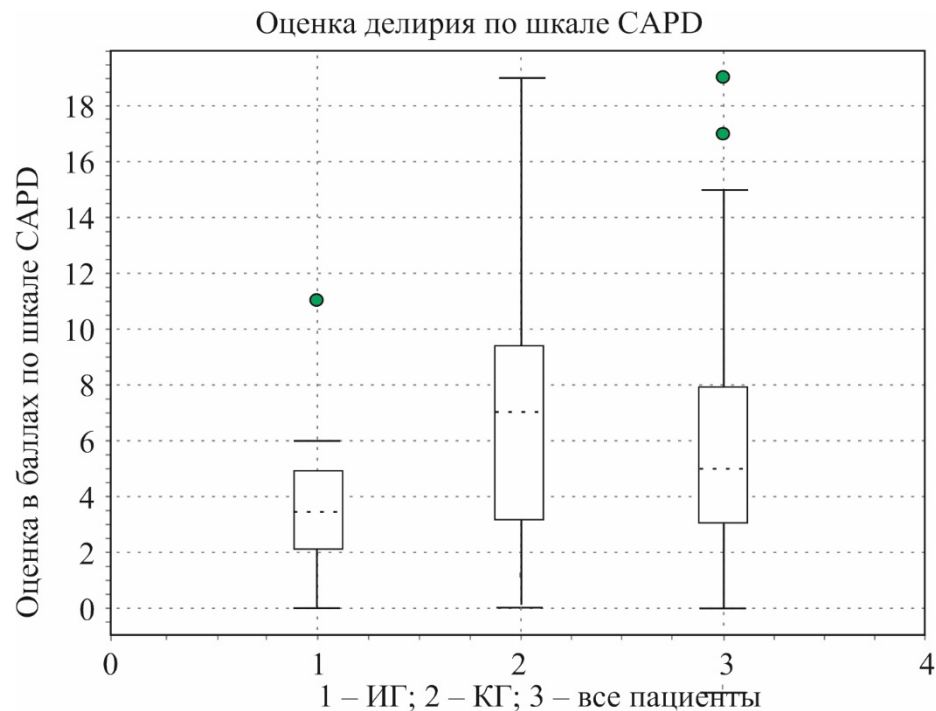


Рисунок 12 – Оценка делирия в баллах по шкале CAPD. ° – мягкие выбросы (значения, превышающие межквартильный размах более чем в 3 раза).

### 3.4.2 Факторы риска развития делирия

При анализе группы пациентов с подтвержденным ПОД возможно выявить некоторые факторы, по которым они статистически значимо отличаются от группы с отсутствием делирия, они представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Факторы интра- и послеоперационного периода

Фактор	Группа с делирием N = 9	Группа без делирия N = 31	p
Возраст (мес.)	12,0 [11,0–21,0]	14,0 [12,0–23,0]	0,5
Рост (см)	73,0 [68,0–79,0]	76,0 [67,5–83,5]	0,54
Масса тела (кг)	9,1 [8,7–10,8]	10,3 [8,9–11,0]	0,28
Нб до начала операции (г/л)	119,0 [115,0–123,0]	117,0 [112,0–125,0]	0,82
Нст во время ИК операции (%)	28,0 [27,0–30,0]	27,0 [25,0–29,0]	0,09
Нб во время ИК операции (г/л)	93,0 [86,8–96,0]	88,0 [82,0–92,5]	0,23
Нст в конце операции (%)	34,0 [33,0–36,0]	32,0 [29,0–33,5]	0,038
Нб в конце операции (г/л) #	132,0 [120,0–136,0]	113,0 [104,0–125,5]	0,02
Венозная сатурация во время ИК	70,0 [65,0–73,0]	71,0 [66,0–74,5]	0,5
Лактат во время ИК (ммоль/л)	1,5 [1,3–1,6]	1,5 [1,3–1,8]	0,76
Время ИК (мин.)	42,0 [35,0–48,0]	42,0 [33,0–56,0]	0,83
Время пережатия аорты (мин.)	23,0 [17,0–33,0]	27,0 [22,5–41,5]	0,3
Пациенты с применением компонентов донорской крови в первичном объеме заполнения, n	7 (78 %)	13 (42 %)	0,049
Количество эритроцитарной массы в первичном объеме	87,5 [81,3–97,5]	95,0 [88,8–102,5]	0,3
Количество свежезамороженной плазмы в первичном объеме заполнения*	87,5 [81,3–97,5]	95,0 [88,8–102,5]	0,3
Объем в/в инфузии во время операции (мл)	124,5 [116,5–133,8]	131,7 [117,4–145,3]	0,12
Объем диуреза во время операции (мл)	78,5 [76,3–84,5]	85,0 [75,5–89,5]	0,27
Объем ультрафильтрации на ИК (мл)	190,0 [180,0–212,5]	200,0 [178,8–220,0]	0,4

Продолжение таблицы 8

Фактор	Группа с делирием N = 9	Группа без делирия N = 31	p
Уровень лейкоцитов в 1 сутки (*10 <sup>9</sup> /л) #	11,6 [10,8–13,4]	9,3 [8,1–11,5]	0,019
Уровень эритроцитов в 1 сутки (*10 <sup>12</sup> /л)	4,7 [4,45–5,0]	4,1 [3,8–4,5]	0,095
Уровень гемоглобина в 1 сутки (г/л)#	125,0 [115,0–129,0]	107,0 [100,0–115,5]	0,006
Уровень гематокрита в 1 сутки (%)	34,0 [33,0–36,0]	32,0 [29,0–33,5]	0,038
Уровень прямого билирубина в 1 сутки после операции (мкмоль/л)	2,8 [2,2–3,5]	3,0 [2,4–4,2]	0,34
Уровень непрямого билирубина в 1 сутки после операции (мкмоль/л)#	11,0 [5,3–12,1]	4,1 [2,9–6,3]	0,046
Уровень креатинина в 1 сутки после операции (мкмоль/л)	30,0 [23,0–31,0]	30,0 [23,0–33,5]	0,67
Уровень мочевины в 1 сутки после операции (ммоль/л)	4,4 [3,5–5,0]	4,0 [3,6–5,3]	0,29
Дренажные потери за первые сутки после операции (мл/кг)	6,0 [6,0–7,0]	6,0 [5,0–8,5]	0,83
Длительность нахождения в отделении реанимации (час.)	23,0 [23,0–24,0]	24,0 [22,0–44,5]	0,76
Длительность ИВЛ (час.)	8,0 [6,0–8,0]	7,0 [5,5–9,0]	0,4
Пациенты с применением инотропных препаратов**	1 (11 %)	9 (29 %)	0,35
Объем введенной жидкости за период нахождения в реанимации (мл/кг)	650,0 [600,0–805,5]	640,0 [573,0–681,0]	0,24
Объем диуреза жидкости за период нахождения в реанимации (мл)	385,0 [372,5–397,5]	390,0 [350,0–410,0]	0,12



Примечание: #статистически значимая межгрупповая разница

\*Значение посчитано только среди пациентов, получивших трансфузию

\*\*Во всех случаях применения инотропных препаратов использовалась комбинация адреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин и милринона в дозе 0,5 мкг/кг/мин. Объем введенной жидкости включает в себя в/в инфузию в интраоперационном периоде и в/в инфузию + энтеральный прием жидкости в послеоперационном периоде.

При анализе факторов периоперационного периода в группе пациентов с делирием и без него выявлено, что по большинству параметров группы не отличались. Однако, в группе с установленным ПОД чаще применялись компоненты донорской крови во время операции – в 7 (78 %) случаях, в то время как у пациентов без делирия трансфузия имела место в 13 (42 %) случаях ( $p = 0,049$ ). Это отразилось и на уровне гемоглобина в конце операции, где перевес был в сторону группы с делирием – 132 [120–136] против 113 [104–125,5] ( $p = 0,02$ ). Аналогичным образом отличались показатели гемоглобина в первые сутки – 125 [115–129] и 107 [100–115,5] ( $p = 0,006$ ). Кроме того, уровень лейкоцитов в первые сутки был выше среди пациентов с делирием – 11,6 [10,8–13,4] против 9,3 [8,1–11,5] ( $p = 0,019$ ). Последним отличающимся при межгрупповом сравнении фактором стал уровень непрямого билирубина в первые сутки, составив 11 [5–12] в группе с ПОД и 4,1 [2,85–6,25] в группе без делирия ( $p = 0,046$ ). Дополнительно был проведён анализ наличия делирия среди пациентов с анемией на следующие сутки после операции (уровень гемоглобина ниже 110 г/л), как одного из провоцирующих церебральное повреждение факторов. Было выявлено 9 пациентов с анемией, делирий был диагностирован у 1 из них, медианный балл по шкале CAPD составил 5 [4 – 6,25]. Все пациенты кроме одного были из ИГ.

### 3.4.3 Маркеры церебрального повреждения

Динамику маркёров церебрального повреждения у больных с делирием и без него можно наблюдать в таблице 9.

При определении концентрации белка S100- $\beta$  в сыворотке крови пациентов не выявлена разница между группами на этапе до операции ( $p = 0,053$ ), однако при дальнейшем межгрупповом сравнении установлены его более высокие значения в группе с делирием на этапе после ИК ( $p = 0,005$ ), а также в третьей контрольной точке – через 16 часов после вмешательства ( $p = 0,001$ ). Кроме того, в обеих группах концентрация S100- $\beta$  значимо выше относительно исходных значений (группа с делирием:  $p = 0,015$ ; группа без делирия:  $p < 0,001$ ). В третьей контрольной точке у пациентов с делирием значения указанного маркёра значимо не отличаются от исходного уровня ( $p = 0,17$ ), в то время как у пациентов без делирия его значения снижаются по отношению к дооперационному уровню ( $p < 0,001$ ).

Таблица 9 – Динамика специфических маркеров повреждения головного мозга

Маркёр	Точка измерения	Группа с делирием	Группа без делирия	p
S100-β (нг/л)	До операции	338,8 [278,3–436,5]	183,2 [146,0–283,8]	0,053
	Конец ИК #	1209,0 [942,4–2265,0]	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 [13,95–28,9]	15,5 [12,4–18,9]	0,25
	Конец ИК	35,9 [21,5–52,1]	30,1 [23,3–49,0]	0,86
	Ч/з 16 часов после операции	31,1 [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

Примечание: #статистически значимая межгрупповая разница ( $p < 0,05$ ).

Концентрация NSE на дооперационном этапе не отличалась ( $p = 0,25$ ) в группах. После ИК уровень NSE увеличился в обеих группах и значимой разницы между ними выявлено не было ( $p = 0,86$ ), однако, через 16 часов после операции концентрация маркёра была значимо выше в группе с диагностированным делирием ( $p = 0,029$ ). В обеих группах регистрировалось увеличение концентрации NSE после ИК (ИГ –  $p < 0,001$ ; КГ –  $p = 0,047$ ). Далее как в ИГ ( $p = 0,04$ ), так и в КГ ( $p = 0,003$ ), уровень NSE отличался от исходного уровня в большую сторону. При этом в группе с делирием значения выше и близки к уровню после ИК, в отличие от группы без делирия, где уровень маркёра снизился в большей степени.

Уровень GFAP в сыворотке не отличался перед началом операции ( $p = 0,96$ ) и после завершения ИК ( $p = 0,83$ ), при этом через 16 часов он был значимо выше в

группе с делирием ( $p = 0,047$ ). При внутригрупповом анализе получены следующие данные: у всех пациентов наблюдалось значимое увеличение маркера в точке после ИК, как в группе с делирием ( $p = 0,027$ ), так и в группе без него ( $p = 0,016$ ). В третьей контрольной точке уровень GFAP был выше среди пациентов с делирием ( $p = 0,001$ ) и не отличался от начального в группе без делирия ( $p = 0,07$ ).

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Сравнительная характеристика факторов интраоперационного периода

При сравнении интраоперационного периода в ИГ и КГ проанализировано множество факторов, оценивающих безопасность обеих стратегий перфузии для пациента. Оценка кислородной ёмкости крови выполнялась по уровню гемоглобина и гематокрита. Эти показатели значимо отличались в обеих точках измерения. Уровень гемоглобина как во время ИК (87 г/л [81–91,3] и 92 г/л [87,3–97,3] ( $p = 0,008$ )), так и в конце операции (106 г/л [101,8–110,3] и 130,5 г/л [104–125,5] ( $p < 0,001$ )) преобладал в КГ. Аналогичное соотношение в пользу КГ наблюдается и при рассмотрении уровня гематокрита: 25,5 % [24–27] и 29 % [27,8–31] ( $p < 0,001$ ) – во время ИК и 31,5 % [30–33,3] и 40 % [38,8–41,5] ( $p < 0,001$ ) – при измерении в конце оперативного вмешательства. Такая значимая разница объясняется наличием компонентов донорской крови (в данном случае, эритроцитарной массы) в объеме заполнения аппарата ИК в КГ, так неизбежная гемодилюция при смешивании крови пациента с объемом первичного заполнения приводит к снижению гемоглобина и гематокрита. При этом отсутствие эритроцитарной массы в контуре ИК у ИГ в сочетании с существующей всегда кровопотерей могло привести к снижению кислородной емкости крови и последующему нарушению кислородного статуса тканей. Возникшая таким образом гипоксия для организма опасна не только своим непосредственным повреждающим воздействием, но и как фактор инициации СВО [82]. По этой причине крайне важной является оценка доставки кислорода тканям. Среди лабораторных методов диагностики, исследованных нами, индикатором наличия гипоксии является сатурация венозной крови ( $SvO_2$ ) и уровень лактата, который не отличается на всех этапах операции находясь в нормативных пределах (0,5–2,2 ммоль/л) и составлял для обеих групп в двух контрольных точках медианное

значение 1,5 ммоль/л. При этом SvO<sub>2</sub> на этапе ИК значимо не отличается, что, вероятно, можно объяснить парциальным напряжением кислорода в артериальной крови, которое во время ИК выше, чем при на остальных этапах операции. Однако, в конце операции в ИГ статистически значимо ниже SvO<sub>2</sub> (71 % [69,8–73] против 73 % [71,8–77] ( $p = 0,01$ )), что является отражением более низкого уровня гемоглобина у данной когорты пациентов. Стоит отметить также, нормой SvO<sub>2</sub>, по данным литературы, считается не менее 70 % [29], однако, при некоторых заболеваниях, как например ХСН или представленных в данной работе ВПС венозная сатурация может считаться нормальной до 65 %, что обусловлено повышенной экстракцией кислорода в связи с гипоксией, к которой адаптированы такие дети [98].

Среди инструментальных показателей безопасности течения анестезиологического обеспечения достоверным методом оценки сатурации является пульсоксиметрия и нормой считается ее показатель более 90 % [89]. В обеих группах на всех этапах операции значения пульсоксиметрии находились в границах референсных значений, при межгрупповом сравнении значимых отличий не зафиксировано. Касательно оценки кислородного статуса головного мозга литературные данные говорят о том, что надежным методом мониторинга церебральной гипоксии является инвазивное измерение сатурации в луковиче яремной вены (SpjO<sub>2</sub>) и его показатели, выходящие за рамки нормальных четко ассоциированы с неблагоприятным неврологическим исходом, в том числе, когнитивной дисфункцией [125, 138]. Однако, несмотря на имеющиеся данные о применении данной технологии в педиатрической практике [128], это в большей степени касается детей в возрасте от 7 лет и сопряжено с техническими трудностями, что не подходило под наши критерии. Не менее достоверным методом контроля церебральной оксигенации считается региональная оксиметрия методом ближней инфракрасной спектроскопии (rSO<sub>2</sub>), которая и не была использована в нашем исследовании. Многочисленные исследования по его применению подтверждают его эффективность в кардиохирургической практике для выявления церебральной ишемии [43, 151]. Установить норму показателей

rSO<sub>2</sub> для детей с некоррегированными ВПС сложно так как гемодинамика порока строго индивидуальна и межгрупповое сравнение по этому показателю перед началом операции не выявило значимых отличий – 65 % [61,5–73,5] и 67 % [61,5–70,5] ( $p = 0,77$ ). По этой причине большее значение имеет сравнение дальнейших измерений относительно исходного уровня. Если же говорить о нормальных операционных показателях rSO<sub>2</sub>, то по данным исследований безопасным в плане возникновения когнитивных нарушений на сегодняшний день считается снижение значений церебральной оксигенации не более чем на 20 % от дооперационного уровня [55], но приводятся данные, ставящие более строгие границы безопасного предела – 10 % [42]. Необходимо отметить, что ни у одного из пациентов церебральная оксигенация не снижалась по сравнению с дооперационным уровнем. Более того, на этапе ИК она не отличалась в группах – 83 % [80,5–86,5] и 85 % [81,5–87] ( $p = 0,4$ ). Что объясняется повышенным парциальным напряжением кислорода в артериальной крови во время ИК. Закономерно то, что после ИК показатели rSO<sub>2</sub> снизились (по-прежнему оставаясь выше дооперационных значений) и появилась разница в ИГ и КГ. Так в ИГ ее показатели были равны 70,5 % [69,8–75], а в КГ – 77 % [74,5–78] ( $p = 0,008$ ). Такое отличие логично, учитывая более низкую кислородную ёмкость крови в ИГ. Но важно то, что даже в группе с более низкими показателями rSO<sub>2</sub> риск когнитивных нарушений не был выше, так они превышали начальные уровни церебральной оксигенации.

Применение инотропных препаратов представляло собой комбинацию из адреналина в качестве инотропного средства и милринона для профилактики легочной гипертензии. Препараты применялись в начальных терапевтических дозировках по показаниям, и частота их использования не отличалась по группам.

## **4.2 Сравнительная характеристика факторов послеоперационного периода**

Анализ лабораторных показателей, которые являются отражением кислородной емкости крови продолжает демонстрировать данные схожие с

интраоперационным периодом. Уровень гемоглобина в ИГ значительно меньше, чем в КГ – 101 г/л [98,8–107] против 124 г/л [113–127] ( $p < 0,001$ ). Уровень гематокрита также соответствует гемоглобину: 30 % [29–32] и 34 % [33–36] ( $p < 0,001$ ) с более высоким показателем в КГ. Такое соотношение показателей крови объясняется также, как и в интраоперационном периоде – наличием эритроцитарной массы в объеме заполнения аппарата ИК в КГ. Фактически, у некоторых пациентов имелась продолжительная анемия, если судить по уровню гемоглобина. В пользу такого утверждения говорит и содержание эритроцитов в крови по группам. Для ИГ оно составило  $3,8 \cdot 10^{12}$  [3,6–4,1], а для КГ –  $4,8 \cdot 10^{12}$  [4,5–5] ( $p < 0,001$ ). Поэтому вопрос оценки безопасности отказа от донорской крови все также актуален. В этой оценке фигурируют те же лабораторные анализы, что и в интраоперационном периоде. Уровень лактата, как показателя анаэробного гликолиза, сохраняет свое межгрупповое соотношение и значимой разницы там не наблюдается – 1,2 ммоль/л [1,1–1,35] в ИГ и 1,2 ммоль/л [1,08–1,3] в КГ ( $p = 0,67$ ), не выходя при этом за границы нормальных значений (0,5–2,2 ммоль/л). Далее рассмотрим сатурацию венозной крови, то есть показателя доставки кислорода тканям. Статистически значимая разница здесь наблюдается и больший показатель принадлежит пациентам КГ – 70 % [68,8–73,3] и 76,5 % [73–80] ( $p < 0,001$ ). Причина заключается в более высоком содержании гемоглобина в КГ подтвержденное статистически ранее. Однако, опасности для пациентов группы без компонентов донорской крови это не представляло, так как значения всех пациентов укладывались в диапазон 65–75 %.

Еще одним, интересующим нас, лабораторным показателем является концентрация лейкоцитов в крови, в первую очередь, как отражение интенсивности развития СВО [10] который, как уже было указано ранее, лежит в основе нейровоспаления и церебрального повреждения [35, 65, 145]. По всей вероятности, наличие компонентов донорской крови способно влиять на выраженность СВО, так как уровень лейкоцитов в группе без них (ИГ) статистически значимо ниже и составляет  $8,5 \cdot 10^9$  [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] ( $p = 0,013$ ). Стоит отметить, что в обеих группах концентрация лейкоцитов находилась в референсных пределах. Разумеется, требуется больший объем исследований и набор различных маркёров СВО, чтобы полноценно оценить его выраженность и взаимосвязь с трансфузией, что будет планируется провести в рамках продолжения демонстрируемой темы исследования.

Учитывая возможную анемию и снижение кислородного транспорта к тканям, можно предположить вероятность повреждающего действия на какую-либо систему. В нашем исследовании рассмотрены основные из них, исходя из показателей биохимического анализа крови. Функцию печени оценивали согласно уровню непрямого и прямого билирубина. При этом по прямому билирубину межгрупповой разницы не найдено, однако она была при рассмотрении непрямого билирубина его уровень составлял 3,8 мкмоль/л [2,7–4,9] в группе с «бескровной» перфузией и 9,5 мкмоль/л [4,9–13] у пациентов с трансфузией ( $p < 0,001$ ). Так как обе фракции билирубина не превышали норму для данного детского возраста, можно сделать вывод об отсутствии печеночного повреждения. Интересным кажется более высокий уровень непрямого билирубина при применении компонентов крови и можно сделать предположение, что он обусловлен гемолизом в первые сутки донорских эритроцитов [110]. Относительно почечной функции можно отметить значимую разницу по уровню мочевины и креатинина между группами с их большим значением в КГ, однако эти биохимические показатели ни у кого из пациентов не превышали норму и потому нельзя сказать о каком-либо нарушении почечной функции.

Помимо эритроцитарной массы в КГ применялась также СЗП с целью профилактики гипокоагуляции и послеоперационных кровотечений. В связи с этим представляет особый интерес объем кровопотери в 1 сутки послеоперационного периода. При расчете объема кровопотери на килограмм получены следующие данные: 6 мл/кг [4,8–7,3] в ИГ и 7 мл/кг [5–9] в КГ ( $p = 0,17$ ). Учитывая отсутствие статистически значимых отличий, можно сделать

вывод о том, что стратегия по интраоперационному отказу от СЗП оправдывает себя и не несёт угрозы повышенного риска кровотечения.

Длительность пребывания пациентов в отделении реанимации в группах не отличалась и составило 23,5 ч [21–29] и 23 ч [21,8–41,5] ( $p = 0,97$ ) в ИГ и КГ соответственно. Такой короткий период реанимационного наблюдения говорит о благоприятном течении послеоперационного периода в обеих группах. Подтверждается это и данными о продолжительности периода ИВЛ, разницы в котором между пациентами с использованием донорской крови и без нее выявлено не было. Оно составляло 7 ч [6–8] для ИГ и 8 ч [6,8–9] для КГ ( $p = 0,34$ ). Такое короткое время ИВЛ обусловлено тем, что почти все пациенты были экстубированы в операционной сразу после операции, либо в первый час нахождения в реанимационном отделении. Касательно применения инотропных препаратов можно отметить, что никому из пациентов не была начата инотропная поддержка в послеоперационном периоде, только продолжена терапия, стартовавшая на операции, в связи с чем соотношение по группам по-прежнему не отличается вне зависимости от применения интраоперационной трансфузии.

### **4.3 Сравнительная характеристика биохимических маркёров повреждения головного мозга**

Существует множество различных биохимических маркёров церебрального повреждения. Для нашего исследования мы использовали одни из наиболее изученных. Первым из маркёров был белок S100-β, который позиционируется как ранний маркёр повреждения головного мозга. Белок S100-β находится в клетках глии и способен попадать в кровоток только при их разрушении и образовании дефектов ГЭБ. Более того, по данным многочисленных исследований он хорошо коррелирует с объемом повреждения мозговой ткани, что позволит нам сделать соответствующие предварительные выводы [30, 128]. При внутригрупповом

анализе в ИГ можно наблюдать следующую картину: при измерении уровня S100-β во второй контрольной точке (сразу же после завершения ИК) наблюдаем значимое увеличение его уровня относительно первого измерения перед началом операции ( $p < 0,001$ ), в дальнейшем, по прошествии 16 часов фиксируется значимое снижение его уровня ( $p = 0,03$ ), причем ниже начального уровня. Учитывая, что по данным литературы, период полужизни белка S100-β составляет, приблизительно, 1 час [87] можно сделать вывод, что его повышение во второй контрольной точке обусловлено воздействием ИК, что является логичным, учитывая тот объем патологических факторов которое оно в себе несёт [15, 76]. Весь этот набор факторов приводит к инициации СВО [76, 132, 154] и непосредственному повреждающему действию на НВЕ (которая состоит из микрососудов, которые связаны с астроцитами, в свою очередь связанных с нейронами и их аксонами) [34]. Церебральное повреждение, происходящее при этом, приводит к активации микроглии и астроцитов и последовательной продукции воспалительных медиаторов в головном мозге [118]. Медиаторы приводят к повреждению ГЭБ и в дальнейшем стимулируют клеточную гибель и глиоз [90]. Более того, при нарушении целостности ГЭБ на НВЕ могут оказывать влияние уже не только локальные, но и системные цитокины, источников которых будет СВО. Данный механизм вкратце объясняет появление белка S100-β в крови глиальных клеток, ведь в норме ГЭБ непроницаем для него. Кроме того, учитывая все вышесказанное, кажется логичным, что наибольшее значение данного маркера фиксировалось именно после ИК. Его уровень через 16 часов после операции являлся более низким, даже по сравнению с начальным уровнем, вероятно, в связи с отсутствием провоцирующих СВО факторов, в отличие от начального уровня, более высокий уровень которого может объясняться реакцией пациента на катетеризацию и интубацию. Данная теория динамики белка S100-β в крови в зависимости от этапа оперативного вмешательства подтверждается тем, что в КГ наблюдается аналогичная зависимость: во второй контрольной точке концентрация маркера значимо выше исходного уровня ( $p < 0,001$ ) с его снижением ниже исходного через 16 часов после операции ( $p = 0,03$ ).

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 маркера S100-β в КГ ( $p < 0,001$ ). Учитывая, что в обеих группах ИК и анестезиологическое обеспечение было проведено по одинаковой методике и они были изначально сопоставимы, то можно заключить, что единственным фактором, по которому они отличались стало использование в КГ компонентов донорской крови. Патологическая цепочка при этом представляется следующим образом: трансфузия, как чужеродный для организма агент, инициирует и усиливает СВО [65, 145]. Как уже было рассмотрено ранее, именно СВО лежит в основе потенцирования нейровоспалительной реакции. Итогом такого воздействия является большая выраженность нейровоспаления в группе с трансфузией и, как следствие, более высокий уровень белка S100-β, который является прямым отражением таких реакций. Такой деструктивный процесс в пределах НВЕ находит свое отражение в возникающих в дальнейшем когнитивных нарушениях [35]. И если учесть, что концентрация данного маркера коррелирует с объемом повреждения мозговой ткани, то закономерно, что наблюдения аналогичны тем, которые описаны в одном недавнем исследовании. Было установлено, что у детей, которым хотя бы раз проводилась трансфузия, вероятность развития ПОД в 2 раза выше, относительно детей без нее. Более того, наблюдалась следующая взаимосвязь: каждые 10 мл трансфузии эритроцитарной массы на килограмм массы тела увеличивало вероятность развития делирия на 90 % [103].

Вторым биомаркером повреждения головного мозга в нашем исследовании стала нейронспецифическая енолаза (NSE). Интересна она для нас прежде всего тем, что в отличие от белка S100-β, является прямым индикатором деструкции нейронов. Объясняется это ее происхождением – NSE является внутриклеточным ферментом, тканеспецифичным для нейронов [120]. Соответственно, ее повышение в плазме крови возможно лишь при нейрональном разрушении и, по данным литературы, ассоциировано с неблагоприятными неврологическими исходами, включая когнитивные нарушения [22, 147]. Подвергнув анализу

отдельно пациентов с трансфузией и без таковой, можно заключить следующее: в обеих группах после завершения ИК уровень маркера значимо выше начального ( $p < 0,001$ ) – это схоже с динамикой белка S100-β. Впрочем, через 16 часов такого сходства уже не наблюдается, потому что 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). Такая динамика объясняется, как и с предыдущим маркером, воздействием ИК, а повышенный уровень в послеоперационном периоде, вероятно, обусловлен продолжающимся процессом деструкции нейронов. 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. Механизм, по всей видимости, все также обусловлен СВО и реакцией нейровоспаления.

Последний маркер церебрального повреждения, примененный нами в исследовании это глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). Входит в состав цитоскелета клеток глии – астроцитов [95]. Интересен для нас тем, что обнаруживается в крови при гибели астроцитов и нарушении целостности ГЭБ [36, 104]. В соответствии с патофизиологическими механизмами появления GFAP, в обеих исследуемых группах наибольшая его концентрация в крови отмечается в точке после завершения ИК, где его уровень значимо отличается от начального ( $p < 0,001$ ). При этом у пациентов КГ, в которой использовалась трансфузия, повышенный уровень маркера остался таким и через 16 часов после операции ( $p < 0,001$ ), что лишний раз говорит о ее роли в развитии и поддержании нейровоспаления. Анализ разницы в концентрации GFAP между ИГ и КГ даёт нам следующее: после завершения ИК ( $p = 0,0036$ ) и через 16 часов ( $p = 0,002$ ) после оперативного вмешательства уровень упомянутого маркера значимо выше в группе применением компонентов донорской крови.

Суммируя все вышесказанное относительно проанализированных биомаркеров, можно говорить о том, что все они были повышены относительно исходного уровня в точке после завершения ИК, при этом концентрация NSE и GFAP (только в КГ) осталась более высокой и через 16 часов после оперативного

вмешательства. Учитывая, что данные маркёры являются демонстрацией процессов деструкции в НВЕ, можно говорить о патологическом влиянии операции и ИК на головной мозг, и в основе этого влияния лежит СВО и нейровоспаление. В таком случае логичным кажется тот факт, что при межгрупповом сравнении всех трех маркёров наблюдались их более высокие показатели во второй контрольной точке (а для GFAP и в третьей тоже) именно в КГ. Объяснить это можно только тем, что в ней, в отличие от ИГ, применялись компоненты донорской крови, ведь по другим параметрам группы были сопоставимы. И как было рассмотрено ранее, трансфузия способствует усилению СВО, а следовательно, и нейровоспаления, что нашло отражение в повышенном уровне маркёров церебрального повреждения в КГ.

#### **4.4. Послеоперационный делирий**

Наличие ПОД оценивалось с использованием шкалы The Cornell Assessment for Pediatric Delirium (CAPD), являющийся комплексной валидированной шкалой, подходящей для данного возрастной группы исследуемых [157]. Все это является ее безусловным преимуществом, ведь дети имеют свою специфику поведения контакта с медицинским персоналом и к ним не применимы «взрослые» шкалы делирия как RASS или CAM-ICU. Среди детских шкал помимо CAPD существуют и другие, например, the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit и the revised Cornell Assessment of Pediatric Delirium. Все они имеют определенные преимущества и недостатки, но при сравнении их чувствительности и специфичности наибольшее их значение наблюдалось именно у CAPD, что было продемонстрировано в работе с анализом статей по данной тематике [51]. В нашем исследовании, применив шкалу CAPD ко всем включённым пациентам, мы выявили наличие ПОД у 9 детей, что составило 22,5 %. Учитывая, что ПОД встречается с самой различной частотой

в широком диапазоне от 2 до 80 %, то можно назвать полученные показатели умеренными [52, 92, 115]. Если рассматривать работы с диагностикой делирия в различных областях хирургии, то заслуживает внимания исследование, в котором показана лидирующая роль оториноларингологических вмешательств по этому критерию – 26 %, что даже выше наших показателей [160]. Учитывая всю сложность и многообразие хирургии ВПС, авторы не включили их в представленное исследование. Разумеется, что в мировой периодической литературе встречаются работы, посвященные и детскому ПОД в кардиохирургической практике [112]. Однако, описанное исследование не лишено недостатков. В частности, в него были включены дети с оценкой по RACHS (шкала оценки тяжести и риска коррекции ВПС) от 1 до 6. Другими словами, оценка ПОД у детей велась без учета индивидуальных особенностей гемодинамики, что в конечном итоге, с очень большой долей вероятности, повлияло на результат, но несколько не умаляет значимости данного исследования [38]. Подобные данные независимо получены и в ином исследовании такой когорты пациентов и согласно им уровень делирия составил 57 % [53]. Таким образом, проблема ПОД у детей после коррекции ВПС в мировой литературе представлена явно недостаточно и актуальности нашему исследованию прибавляет то, что включались только пациенты с септальными дефектами, что позволило провести их адекватное сравнение (ввиду схожей длительности и объема операции) и исключить влияние их предоперационной гемодинамики на функцию головного мозга.

Особый интерес представляет сравнение количества детей с установленным ПОД в наших экспериментальных группах с применением компонентов донорской при ИК и с отказом от них. Так в ИГ, где кровь не использовалась, делирий диагностирован у 2 детей (10 %), при этом в КГ с донорской кровью в прайме аппарата ИК шкала CAPD выявила делирий у 7 пациентов или 35 %. Статистический анализ даёт уровень значимости различий между этими группами недостаточный (хотя и близкий к этому) 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 возрасту, росту и весу, что исключило влияние этих факторов на возникновение ПОД. По показателям «красной крови» до операции пациенты были сопоставимы. На этапе ИК ни по гемоглобину, ни по гематокриту также разницы выявлено не было. Соответственно, можно говорить о примерно одинаковой кислородной емкости крови и отсутствию гипоперфузии, что подтверждается не отличающимися значениями уровня лактата и венозной сатурации во время ИК. Влияние самого вмешательства также не подтверждается так как время пережатия аорты и ИК не отличалось. Интересно то, что значимое отличие по гемоглобину и гематокриту наблюдалось начиная с этапа конца операции. Оксигенация головного мозга, судя по представляемым показателям была выше в группе с ПОД – 132 г/л [120–136], при этом у пациентов без делирия значимо меньше – 113 г/л [104–125,5] ( $p = 0,02$ ). И такое соотношение легко объяснимо при подсчете случаев использования донорской крови в ИК по группам: 7 пациентов (78 %) в когорте пациентов с ПОД и 13 (42 %) в группе без делирия ( $p = 0,049$ ). При этом, объем эритроцитарной массы и СЗП, если подсчитать по тем случаям, где она использовалась, не отличался среди пациентов. Четко видно более частое использование трансфузии в группе с установленным ПОД. Следовательно, мы можем обозначить ее, как фактор развития делирия в послеоперационном периоде. Тем более, что наши суждения совпадают с представленными в мировой литературе, например в работе Nellis, где описано, что каждые 10 мл трансфузии в интраоперационном периоде увеличивают риск развития ПОД на 90 % [103]. Высокий гемоглобин, благодаря трансфузии на этапе ИК, отличается 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. Как и более высоком уровне непрямого билирубина у пациентов с делирием. Связано это, по всей видимости, с гемолизом донорских эритроцитов, которых, как мы показали, больше у детей с установленным ПОД. Но непрямым билирубин, как и прямой у всех детей находились в пределах референсных значений и нельзя говорить о какой-либо печеночной дисфункции. Показатели почечной активности – креатинин и мочевины не отличались по группам. То же касается и дренажных потерь, длительности ИВЛ времени нахождения в отделении реанимации и частоты использования инотропных препаратов.

Рассмотрение результатов по биомаркерам между группами с установленным делирием и без него дает следующее: белок S100- $\beta$  в начальной точке не отличался ( $p = 0,053$ ), 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 маркера ( $p = 0,005$  и  $p = 0,001$ , соответственно) и это подтверждает взаимосвязь церебрального повреждения, зеркалом которого является белок S100- $\beta$ , и делирия, как его непосредственного клинического эффекта. Несколько иная ситуация с нейронспецифической енолазой и GFAP. Отсутствие церебрального повреждения у пациентов с делирием здесь подтверждается так как разницы их обоих нет на начальном этапе. Как нет такой разницы и после завершения ИК. Тем не менее, что касается послеоперационного периода, то через 16 часов после операции, как лишнее свидетельство процесса деструкции в НБЕ, отмечается превалирование их уровней в группе с делирием ( $p = 0,029$  для NSE и  $p = 0,047$  для GFAP). К аналогичным выводам пришла и группа ученых в своей недавней работе 2019 года, где они проанализировали связь делирия после кардиохирургических вмешательств и биомаркеров (NSE и GFAP), выявив корреляцию между ними [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы диагностики позволяют с каждым годом выявлять все большее количество детей с ВПС. Даже с учетом постоянного совершенствования хирургической техники большинство таких операций по-прежнему проводятся с использованием ИК. Сочетание объема вмешательства, действия факторов ИК и тяжелого послеоперационного периода приводят к большому количеству осложнений кардиохирургических операций у детей. Угроза существует для каждого органа и системы, но наименьшей диагностике, вероятно, подвергается головной мозг. Чтобы разобраться в причинах такого явления можно, для начала, обратиться к рекомендации Американской кардиологической ассоциации (АНА), Американского кардиологического колледжа (АСС), Американской ассоциации инсульта (ААИ) [19]. Согласно им все поражения головного мозга, возникшие в результате кардиохирургических операций, можно разделять на 2 типа. К первому относят инсульты, преходящие ишемические атаки и фатальные церебральные нарушения (неврологическая дисфункция), ко второму – диффузные повреждения, сопровождающиеся кратковременной дезориентацией или снижением интеллекта и памяти, часто требующие специальных методов диагностики, иначе говоря, нарушения когнитивной сферы. Ко второму типу, согласно их клиническим проявлениям, можно отнести послеоперационную когнитивную дисфункцию и послеоперационный делирий. Разумеется, такие осложнения, как инсульт или ишемические атаки будут успешно диагностированы почти всегда благодаря своей яркой клинической картине. Что же касается второго типа осложнений, то можно говорить о затруднении их диагностики. Наиболее сложная ситуация, конечно, с послеоперационной когнитивной дисфункцией, которая по определению представляет собой снижение показателей нейропсихологического тестирования относительно дооперационных показателей. Это преподносит две проблемы: необходимость проведения специального тестирования с использованием различных методик, зачастую затратных по времени, а также необходимо оно, в

обязательном порядке, до и после операции с последующим сравнением результатов. В современных реалиях клинической работы такое возможно далеко не всегда, особенно для детской популяции, учитывая, что маленькие пациенты часто не так легко идут на контакт с врачом, а кроме того, каждый возрастной период у них требует применения своих специальных шкал оценки.

Послеоперационный делирий отличается тем, что более выраженную и легко узнаваемую симптоматику, по которой, с применением специальных оценочных шкал, можно установить его наличие вне зависимости, от когнитивного статуса пациента до операции. Проблемой взрослых пациентов является то, что у большей части из них, примерно у 75 %, ПОД протекает в гипоактивной форме с невыраженной клинической картиной [62]. В этом аспекте диагностика делирия у детей несколько проще благодаря гиперактивной форме и активной симптоматике у большинства детей [134]. Необходимо только дифференцировать агитацию и тревожность ребенка от ПОД. Проводить такую дифференцировку становится проще, используя специальные шкалы. Шкалой с наибольшим уровнем чувствительности и специфичности является The Cornell Assessment for Pediatric Delirium. Данная шкала отличается тем, что обладает необходимым уровнем валидации для пациентов детского возраста, кроме того, она может использоваться, начиная с рождения и, наконец, она проста в применении [157].

Если говорить о частоте развития ПОД у детей после хирургической коррекции ВПС в условиях ИК, то периодической литературе можно найти исследований по этой теме, правда, они немногочисленны. К примеру, в одном из них частота ПОД составила 49 % [112]. Другая работа, представленная в международных базах данных, говорит об уровне делирия в 57 % [53]. Проблемой обоих представленных исследований стало то, что возрастной диапазон детей, включенных в исследование, был слишком широк. Однако, главной проблемой является то, что не было ранжирования по типу ВПС. При этом известно, что каждая врожденная сердечная патология по-разному влияет на головной мозг и когнитивные способности на дооперационном этапе ввиду отличий в гемодинамике и церебральной оксигенации [38]. Именно этим обусловлен выбор нами пациентов для исследования. Мы

включили в него только пациентов с септальными дефектами для исключения явлений церебральной десатурации в дооперационном периоде. Кроме того, возрастной диапазон наших исследуемых был максимально малым – от 6 месяцев до 3 лет. Помимо этого, выбор именно таких пациентов позволял нам проводить экстубацию в ближайшие часы после операции, а иногда и на операционном столе, что позволяло легко проводить оценку всех детей, включенных в исследование, по шкале диагностики делирия CAPD.

Однако, надо понимать, что делирий, пусть даже с высокой распространённостью, это отнюдь не единственная проблема для головного мозга у пациентов после кардиохирургических операций. Ведущим патологическим аспектом является то, что головной мозг при операциях такого рода, в той или иной степени, повреждается почти всегда. Виной этому множество факторов интраоперационного периода: неадекватная анальгезия, большой объем операции, гемодинамические сдвиги, гипоксия и многие другие [62, 91, 140]. Тем не менее, несмотря на значительный набор описанных факторов, ведущая патофизиологическая роль в развитии церебрального повреждения принадлежит искусственному кровообращению. Если обратиться к физиологии патофизиологии, то стоит упомянуть нейроваскулярную единицу, состоящую из микрососудов, которые связаны с астроцитами, в свою очередь связанных с нейронами и их аксонами. Все вместе они образуют ГЭБ, в пределах которого проходят все реакции, связанные с нейронами головного мозга [154]. В норме, медиаторы системного воспаления не проходят через ГЭБ, но при его повреждении различными факторами, они способны проникать в НВЕ, инициируя и поддерживая там воспалительную реакцию, получившую название нейровоспаление [4]. Более подробную схему можно наблюдать на рисунке 1. Поврежденные таким образом нейроны уже не смогут выполнять свою функцию, следовательно оценить объем повреждения головного мозга и уровень последующих возможных когнитивных нарушений возможно при использовании специальных маркёров. Их действие основано на появлении в сыворотке крови различных веществ, при разрушении различных частей НВЕ. В нашем исследовании с этой целью были применены такие сывороточные

маркёры как: белок S100-β (вырабатывается клетками глии при ее повреждении), нейронспецифическая енолаза (является внутриклеточным ферментом нейроном и ее уровень повышается при их разрушении) и глиальный фибриллярный кислый белок (составляет основу цитоскелета астроцитов и выделяется при нарушении их целостности) [88, 95, 120].

Исходя из теории повреждения НВЕ посредством влияния СВО становится понятным действие факторов кардиохирургической операции. Конечно, есть среди них те, которые оказывают непосредственное влияние на головной мозг, как например, церебральная гипоксия, гипогликемия, нарушение церебральной перфузии или ионные нарушения [91]. Или микроэмболия сосудов головного мозга при ИК и ламинарный поток крови при нём [13, 132]. Однако, множество факторов реализуется с участием СВО. К ним можно отнести действие ИК на пациента: контакт крови с контуром аппарата, гемолиз, гипотермия и гемодилюция с последующим накоплением излишка жидкости в интерстициальном пространстве. Учитывая несоответствие объема циркулирующей крови ребенка и объема заполнения аппарата ИК у детей, зачастую, приходится применять добавление в контур компонентов донорской крови для поддержания кислородной ёмкости крови и должного онкотического давления. Это должно оказывать положительное действие на мозг ребенка за счет улучшения церебральной оксигенации. Но выясняется, что это не так. К примеру, по данным одного из исследований, у детей, которым хотя бы раз проводилась трансфузия, вероятность развития ПОД в 2 раза выше, относительно детей без нее. Более того, наблюдалась следующая взаимосвязь: каждые 10 мл трансфузии эритроцитарной массы на килограмм массы тела увеличивало вероятность развития делирия на 90 % [103]. Патогенез такого влияния заключается в том, что трансфузия, как чужеродный для организма агент, способна инициировать СВО у реципиента [65, 145]. Как мы помним из патогенеза поражения НВЕ, СВО играет там ключевую роль. В связи с этим мы в своей работе решили проверить гипотезу о таком влиянии трансфузии и главное, о безопасности «бескровной» перфузии. Для этой цели мы разделили 40 пациентов на две группы: в исследуемой группе мы отказались от использования донорской крови

полностью, в контрольной группе мы применяли эритроцитарную массу и свежезамороженную плазму из расчета 10–15 мл на кг массы тела.

Оценку безопасности мы провели, включив в анализ множество факторов интра- и послеоперационного периода. По результатам сравнения мы можем суммировать, что различий между группами не наблюдалось. Так оценка кислородного транспорта и доставки проводилась по уровню лабораторным данным (уровень лактата и сатурация венозной крови по КЩС) и инструментальным параметрам (церебральная оксигенация посредством NIRS-мониторинга и пулькосиметрия). Все перечисленные показатели находились в границах референсных значений. Разумеется, в ИГ выявлен более низкий уровень гематокрита и гемоглобина, чем в КГ. Но согласно всем оцененным параметрам, это не несло угрозу здоровью пациента и никак не влияло на головной мозг. Так показатели церебральной оксиметрии были значимо ниже в ИГ, но при этом, они не снижались относительно дооперационного уровня ни у одного из пациентов. Известно, что именно снижение более чем на 10 % может приводить к возникновению когнитивных нарушений [42]. В послеоперационном периоде разница по гемоглобину и гематокриту сохранялась, но патологического действия в группе без крови это по-прежнему не оказывало. Сатурация венозной крови была ниже в ИГ, но в границах нормы, а уровень лактата в группах не отличался. Какого-либо органного поражения выявлено не было. Однако интересно то, что у пациентов с трансфузией уровень непрямого билирубина был выше, чем у пациентов с «бескровной» стратегией. Вероятно, это обусловлено гемолизом донорских эритроцитов. Тем не менее, даже такой уровень билирубина не выходил за пределы нормы и о печеночном повреждении это не говорит. Длительность ИВЛ-зависимости и нахождения в отделении реанимации также в группах не отличалась. Таким образом, вопрос безопасности для пациента предложенной нами стратегии решён и угрозы для пациента без изначальной анемии она не представляет.

Учитывая постулат о том, что трансфузия способна инициировать СВО и усиливать нейровоспаление, приводя к церебральному повреждению, мы

проверили, используя сывороточные маркёры повреждения головного мозга. Конечно же, если говорить о СВО, то имело бы смысл проводить анализ и маркёров системного воспаления, но это не вошло в данную работу и является нашей запланированной целью на будущее. Единственное, можно отметить, что что уровень лейкоцитоза, как один из показателей выраженности СВО, был значимо выше среди пациентов с проведенной трансфузией в интраоперационном периоде, что может косвенно говорить о большем уровне воспаления у них. Тем не менее, конечной точкой, интересовавшей нас, было повреждение НВЕ и для этой цели оптимально подходят сывороточные маркёры повреждения головного мозга. Исходя из анализа их содержания в различных операции, можно говорить о выявленной разнице в объеме деструкции НВЕ между группами. Так S100-β значимо повышался от исходного уровня сразу же после завершения ИК в обеих группах, но среди пациентов без трансфузии он был ниже, что, согласно характеристике данного маркёра, говорит о меньшем объеме повреждения ткани головного мозга. Та же корреляция выявлена и у нейронспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка. Более того, у последнего сохраняется более высокий уровень среди пациентов с использованием крови даже в послеоперационном периоде, что говорит о продолжающемся процессе разрушения НВЕ. Учитывая, что ИГ и КГ были сопоставимы по всем параметрам и отличались только фактом использования эритроцитарной массы и СЗП, можно сделать вывод о ее влиянии на нейровоспаление, повреждение НВЕ и, как следствие, дальнейшую когнитивную дисфункцию в послеоперационном периоде.

Если говорить о том, как мы могли бы зафиксировать ту самую когнитивную дисфункцию, то нужно сказать, что единственным выполнимым вариантом для нас стало выявление послеоперационного делирия, поскольку диагностика ПОКД представляла бы для нас ряд трудностей ввиду своих особенностей. Применяв шкалу CAPD, обладающую наибольшей чувствительностью и специфичностью мы получили собственные результаты по наличию ПОД среди детей после кардиохирургической коррекции септальных пороков сердца [51]. Результат среди всех пациентов составил 22,5 %, что относительно немного, учитывая данные

других работ с частотой развития делирия в них до 57 %, правда и когорта пациентов там была неоднородная – с самыми различными ВПС. При межгрупповом сравнении, с целью выявить клиническую эффективность нашего «бескровного» подхода получили что в ИГ делирий развился у 10 % детей, в то время как в КГ – у 35 %. Но нельзя не отметить, что даже при такой, казалось бы, немалой разнице, уровень значимости различий составил 0,06, что не позволяет нам говорить о достоверно более высоком уровне делирия в КГ. Однако, уверенно можно говорить о более высоком балле по шкале CAPD в этой самой группе ( $p = 0,026$ ), что косвенно дает понять о большей склонности к развитию делирия в этой группе. Тем самым, было продемонстрировано, что клинический исход церебрального повреждения соответствовал динамике маркёров повреждения НВЕ. Интересно и то, что те самые маркёры через 16 часов после операции были значимо выше в группе пациентов с установленным делирием, что говорит о них, как прогностических факторах его развития. Можно сделать вывод, что определение их концентрации способно играть важную роль в диагностике ПОД.

Суммируя все полученные нами результаты можно говорить о должном уровне безопасности и эффективности стратегии проведения кардиохирургических операций без использования донорской крови. Мы показали, что некоторое снижение кислородной емкости крови не несёт угрозы для ребенка при обязательном мониторингировании всех необходимых параметров. В последнее время во всем мире сложился тренд по отказу от трансфузионных сред, доказательством этому являются многие описанные клинические случаи, в том числе и отечественных авторов [5]. Данная работа может занять свое место в теоретическом обосновании такого подхода и в некоторой степени помочь в практической работе оперативной коррекции ВПС у детей.



## 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 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
- ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
- 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
- SvO<sub>2</sub> – сатурация венозной крови
- SpO<sub>2</sub> – сатурация по пульсоксиметрии

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Белобородова, Н. В. Диагностическая значимость белка s100b при критических состояниях / Н. В. Белобородова, И. Б. Дмитриева, Е. А. Черневская // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 6. – С. 72–76.
2. Белозеров, Ю. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе / Ю. М. Белозеров, Л. В. Брегель, В. М. Субботин // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 7–11.
3. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных. Препараты не предназначенные для общей анестезии / Т. В. Клыпа, А. А. Еременко, А. Н. Шепелюк и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 5. – С. 85–89.
4. Воспаление и старение мозга / А. Б. Салмина, Ю. К. Комлева, Н. В. Кувачева и др. // Вестн. РАМН. – 2015. – № 1. – С. 17–21.
5. 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 и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 63–67.
6. Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии / А. М. Овезов, М. А. Лобов, М. В. Пантелеева и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 25–29.
7. Краснов, А. В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение / А. В. Краснов // Неврологический журн. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 37–42.
8. Лихванцев, В. В. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство ESA-2017? / В. В. Лихванцев, О. Н. Улиткина, Н. А. Резепов // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 41–47.

9. Маркеры повреждения головного мозга при тяжелой сочетанной травме / Е. В. Григорьев, Е. А. Каменева, Т. Г. Гришанова и др. // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 71–74.
10. Межирова, Н. М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // *Медицина неотложных состояний*. – 2011. – № 1-2. – С. 32–33.
11. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Г. Калачева и др. // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 12. – С. 90–101.
12. Мониторинг микроэмболических сигналов в сосудах головного мозга в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных / В. А. Сандриков, В. И. Садовников, С. В. Федулова и др. // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2010. – № 5. – С. 54–63.
13. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования / Н. И. Шрадер, В. Л. Шайбакова, В. В. Лихванцев и др. // *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 3. – С. 76–81.
14. Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников и др. // *Фундаментальная и клин. медицина*. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 88–96.
15. Обоснование выбора анестетиков с целью защиты головного мозга и профилактики когнитивного снижения во время операции коронарного шунтирования / М. В. Ларионов, О. А. Трубникова, Г. П. Плотников и др. // *Медицина в Кузбассе*. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 43–51.
16. Преображенская, И. С. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями / И. С. Преображенская, В. П. Чехонин, Н. Н. Яхно // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2001. – Т. 101, № 5. – С. 39–42.

17. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 379 с.
18. Чехонин, В. П. Иммуноферментный анализ нейроспецифической елоназы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалитического барьера при нервно-психических заболеваниях / В. П. Чехонин, И. А. Гурина, И. А. Рябухин // Рос. психиатрический журн. – 2000. – № 4. – С. 15–19.
19. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/ SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine / L. F. Hiratzka, G. L. Bakris, J. A. Beckman et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121 (3). – P. 266–369.
20. Abdelaziz O. Anticipation and management of junctional ectopic tachycardia in postoperative cardiac surgery: Single center experience with high incidence / Abdelaziz O., Deraz S. // Ann Pediatr Cardiol. – 2014. – Vol. 7(1). – P. 19–24.
21. Age differences in effects of hypothermic ischemia on endothelial and ventricular function / T. Hiramatsu, G. Zund, M. L. Schermerhorn et al. // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – Vol. 60 (6 Suppl). – S501–S504.
22. Age-related cognitive recovery after general anesthesia / F. Chung, C. Seyone, B. Dyck et al. // Anesthesia & Analgesia. – 1990. – Vol. 71 (3). – P. 217–224.
23. Alexiou, C. The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study / C. Alexiou, A. A. Tang, S. V. Sheppard // Eur. J. Cardio-Thoracic. Surg. – 2004. – Vol. 26. – P. 294–300.

24. Anderson, R. E. High serum S100B levels from trauma patients without head injuries / R. E. Anderson, L. O. Hansson, O. Nilsson // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 48 (6). – P. 1255–1258.
25. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium / D. Hori, C. Brown, M. Ono et al. // *Br. J. of Anaesth.* – 2014. – Vol. 113. – P. 1009–1017.
26. Assessment of aprotinin in the reduction of inflammatory systemic response in children undergoing surgery with cardiopulmonary bypass / C. A. Ferreira, W. V. Vicente, P. R. Evora et al. // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 85–98.
27. Association between serum biomarkers and postoperative delirium after cardiac surgery / M. Gailiusas, J. Andrejaitienė, E. Širvinskas et al. // *Acta Medica Lituanica*. – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 8–10.
28. Bakker, E. W. M. An in vivo comparison of bubble elimination in Quadrox and Capiox oxygenators / E. W. M. Bakker, K. Visser // *Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care*. – 2011. – Vol. 1. – P. 20–27.
29. Barratt-Boyes, B. G. The oxygen saturation of blood in the venae cavae, righthart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects / B. G. Barratt-Boyes, E. H Wood // *J. Lab. Clin. Med.* – 1957. – Vol. 50 (1). – P. 93–106.
30. Beer, C. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke / C. Beer, D. Blacker, M. Bynevelt // *J. Neuroinflammation*. – 2010. – Vol. 7. – P. 71.
31. Bettencourt, A. Delirium in Children: Identification, Prevention, and Management / A. Bettencourt, J. E. Mullen // *Crit. Care Nurse*. – 2017. – Vol. 37 (3). – P. 9–18.
32. Biberthaler, P. Serum S100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: A prospective multicenter study / P. Biberthaler, U. Linsenmeier, K. J. Pfeifer // *Shock*. – 2006. – Vol. 25 (5). – P. 446–453.

33. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction / G. Androsova, R. Krause, G. Winterer et al. // *Front. Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 112.
34. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis / D. Van der Linde, E. E. Konnings, M. A. Slager et al. // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58 (22). – P. 2241–2247.
35. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain / E. A. Pozhilenkova, O. L. Lopatina, Y. K. Komleva et al. // *Rev. Neurosci.* – 2017. – Vol. 28 (4). – P. 397–415.
36. Brenner, M. Role of GFAP in CNS injuries / M. Brenner // *Neurosci Letter.* – 2014. – Vol. 565. – P. 7–13.
37. Byrne, A. Reading, language and memory skills: a comparative longitudinal study of children with Down syndrome and their mainstream peers / A. Byrne, J. MacDonald, S. Buckley // *Brit. J. Educ. Psychol.* – 2002. – Vol. 72. – P. 513–529.
38. Calderon, J. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? / J. Calderon, D. C. Bellinger // *Cardiol. Young.* – 2015. – Vol. 25 (7). – P. 1238–1246.
39. Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns / P. Tassani, A. Barankay, F. Haas et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123 (4). – P. 648–654.
40. Caring for adults with congenital cardiac disease: successes and challenges for 2007 and beyond / J. A. Dearani, H. M. Connolly, R. Martinez et al. // *Cardiol. Young.* – 2007. – Vol. 17. – P. 87–96.
41. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial / L. Lei, R. Katznelson, L. Fedorko et al. // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72 (12). – P. 1456–1466.
42. Cerebral oxygen desaturation is associated with early post-operative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery / F. S. F. Yao, C. C. A. Tseng, C. Y. A. Ho et al. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2004. – Vol. 18. – P. 552–558.



43. Christov, A. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease / A. Christov, J. T. Ottman, P. Grammas // *Neurologic. Research.* – 2004. – Vol. 26 (5). – P. 540–546.
44. Clinical evaluation of the air removal characteristics of an oxygenator with integrated arterial filter in a minimized extracorporeal circuit / M. C. Stehouwer, C. Boers, R. Vroege et al. // *Int. J. Artif. Organs.* – 2011. – Vol. 34 (4). – P. 374–382.
45. Clinical experience with intraoperative jugular venous oximetry during pediatric intracranial neurosurgery / D. Sharma, A. Siriussawakul, N. Dooney et al. // *Paediatr. Anaesth.* – 2013. – Vol. 23 (1). – P. 84–90.
46. Comparison of single minimum dose administration of dexmedetomidine and midazolam for prevention of emergence delirium in children: a randomized controlled trial / E. A. Cho, Y. B. Cha, J. G. Shim et al. // *J. Anesthesia.* – 2020. – Vol. 34 (1). – P. 59–65.
47. Coppola, S. Internal clock and the surgical ICU patient / S. Coppola, A. Caccioppola, D. Chiumello // *Curr. Opin. Anesth.* – 2020. – Vol. 33 (2). – P. 177–184.
48. Costi, D. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children / D. Costi, A. M. Cyna, S. Ahmed // *Cochrane database of systematic reviews.* – 2014. – N 9: CD007084.
49. Coté, C. J. A practice of anesthesia for infants and children : 6th ed. / C. J. Coté, J. Lerman, B. J. Anderson. – Philadelphia : Elsevier, 2019. – 1280 p.
50. Dahmani, S. Emergence delirium in children: an update / S. Dahmani, H. Delivet, J. Hilly // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 27 (3). – P. 309–315.
51. Daoud, A. Alberta Sepsis Network. Diagnostic accuracy of delirium diagnosis in pediatric intensive care: a systematic review / A. Daoud, J. P. Duff, A. R. Joffe // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 489.
52. Delirium and mortality in critically ill children: epidemiology and outcomes of pediatric delirium / C. Traube, G. Silver, L. M. Gerber et al. // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45 (8). – P. 91–98.

53. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit / R. V. Alvarez, C. Palmer, A. S. Czaja et al. // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 195. – P. 206–212.
54. Delirium screening anchored in child development: The Cornell Assessment for Pediatric Delirium / G. Silver, J. Kearney, C. Traube et al. // *Palliat. Sup. Care.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1–7.
55. Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: an immunohistochemical and quantitative planimetric study / R. K. Clark, E. V. Lee, C. J. Fish et al. // *Brain Res. Bul.* – 1993. – Vol. 31 (5). – P. 565–752.
56. Developmental Disorders of the Central Nervous System // *Developmental Medicine & Child Neurology.* – 2008. – Vol. 12 (2). – P. 103–108.
57. EACTS/EACTA/EBCP Committee Reviewers, 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / A. Wahba, M. Milojevic, C. Boer et al. // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2020. – Vol. 57 (2). – P. 210–251.
58. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers / I. Bersani, F. Pluchinotta, A. Dotta et al. // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – Vol. 58 (4). – P. 471–486.
59. Eng, L. F. An acidic protein isolated from fibrous astrocytis / L. F. Eng, J. J. Vanderhaeghen // *Brain Res.* – 1971. – Vol. 28 – P. 351.
60. Eng, L. F. GFAP and astrogliosis / L. F. Eng, R. S. Ghirnikar // *Brain Pathol.* – 1994. – Vol. 4 (3). – P. 229–237.
61. Engelman, R. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass-Temperature Management during Cardiopulmonary Bypass / R. Engelman, R. A. Baker, D. S. Likosky // *J. Extra-Corporeal Technol.* – 2015. – Vol. 47 (3). – P. 145–154.
62. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium / C. Aldecoa, G. Bettelli, F. Bilotta et al. // *Eur. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 34. – P. 1–23.

63. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women / United States Food and Drug Administration. 2016 [Electronic resource]. – URL : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and> (accessed 25.05.2020).
64. Federico, A. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study / A. Federico, S. Tamburin, A. Maier // *Neurol. Science.* – 2017. – Vol. 38 (1). – P. 137–142.
65. Ferraris, V. A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome / V. A. Ferraris, E. Q. Ballert, A. Mahan // *Am. J. Surg.* – 2013. – Vol. 205 (4). – P. 457–465.
66. Gazzolo, D. S100B Protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage / D. Gazzolo, R. di Iorio, E. Marinoni // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30 (6). – P. 1356–1360.
67. Gholampour, D. M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial / D. M. Gholampour, S. Niknam, R. Azarfarin // *J. Artif. Organs.* – 2019. – Vol. 43 (2). – P. 167–172.
68. Global Health Data Exchange. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation [Electronic resource] – URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=querytool-permalink/c7c51af3333ad1c51e904fab9df1089c> (accessed 20.07.2020)
69. Gottesman, R. F. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality / R. F. Gottesman, M. A. Grega, M. M. Bailey // *Ann. Neurology.* – 2010. – Vol. 67 (3). – P. 338–344.
70. Green, A. Outcomes of congenital heart disease: a review / A. Green // *Pediatr. Nursing.* – 2004. – Vol. 30. – P. 280–284.
71. Grigore, A. M. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? / A. M. Grigore, C. F.

- Murray, H. Ramakrishna // *Anesthesia & Analgesia*. – 2009. – Vol. 109 (6). – P. 1741–1751.
72. Grossfeld, P. D. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases / P. D. Grossfeld, T. Mattina, Z. Lai // *Am. J. Med. Gen.* – 2004. – Vol. 129. – P. 51–61.
73. Hansen, T. G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children / T. G. Hansen // *Paediatr. Anaesth.* – 2015. – Vol. 25 (1). – P. 65–72.
74. Hayakata, T. Changes in CSF S100b and cytokine concentrations in early phase severe traumatic brain injury / T. Hayakata, T. Shiozaki, O. Tasaki // *Shock*. – 2004. – Vol. 22 (2). – P. 102–107.
75. Hirai, S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass / S. Hirai // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 9. – P. 365–370.
76. Hirata, Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery / Y. Hirata // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 66 (2). – P. 65–70.
77. Hoffman, J. The global burden of congenital heart disease / J. Hoffman // *Cardiovasc. J. Africa*. – 2013. – Vol. 24. – P. 141–145.
78. Hogue, C. W. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices / C. W. Hogue, C. A. Palin, J. E. Arrowsmith // *Anesthesia and Analgesia*. – 2006. – Vol. 103. – P. 21–37.
79. Hughes, C. G. Delirium [Electronic resource] / C. G. Hughes, P. P. Pratik, E. W. Ely. – Spribger, 2020. – URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-25751-4> (accessed 11.09.2020)
80. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study / F. Le Deist, P. Menasché, C. Kucharski et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92 (9). – P. 354–358.
81. Hypothermia During Cardiopulmonary Bypass Increases Need for Inotropic Support but Does Not Impact Inflammation in Children Undergoing Surgical

- Ventricular Septal Defect Closure / K. R. Schmitt, K. Fedarava, G. Justus et al. // J. Artificial Organs. – 2016. – Vol. 40 (5). – P. 470–479.
82. Hypoxia-induced inflammation and purinergic signaling in cross clamping the human aorta [Electronic resource] / J. Jalkanen, M. Maksimow, S. Jalkanen et al. // Springerplus. – 2016. – Vol. 2 (5). ECollection 2016. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1651-x> (accessed 02.06.2020)
83. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery / T. Kawamura, K. Inada, N. Nara et al. // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27 (3). – P. 545–548.
84. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial / S. Deiner, X. Luo, H. M. Lin et al. // JAMA Surgery. – 2017. – Vol. 152 (8): e171505.
85. Janssen, N. J. On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98 / N. J. Janssen, E. Y. Tan, M. Staal // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 37 (8). – P. 1331–1337.
86. Jevtovic-Todorovic, V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? / V. Jevtovic-Todorovic // Anesth. Clin. – 2016. – Vol. 34 (3). – P. 439–451.
87. Jonsson, H. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery / H. Jonsson, P. Johnsson, P. Hoglund // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2000. – Vol. 14 (6). – P. 698–701.
88. Jönsson, H. S100B and cardiac surgery: possibilities and limitations / H. Jönsson // Restor. Neurol. Neuroscie. – 2003. – Vol. 21 (3-4). – P. 151–157.
89. Jubran, A. Pulse oximetry / A. Jubran // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 272.
90. Kaushal, V. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra / V. Kaushal, L. C. Schlichter // J. Neuroscie. – 2008. – Vol. 28 (9). – P. 2221–2230.

91. Kazmierski, J. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study / J. Kazmierski, M. Kowman, M. Banach // J. Psychosom. Res. – 2010. – Vol. 69 (2). – P. 179–185.
92. Ketofol performance to reduce postoperative emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy / I. Ali, M. Alahdal, H. Xia et al. // Libyan J. Med. – 2020. – Vol. 15 (1): 1688450.
93. Kühlmann, A. What are the validity and reliability of the modified Yale Preoperative Anxiety Scale Short Form in children less than 2 years old? / A. Kühlmann, N. Lahdo, M. StaalsLonneke // Pediatr. Anesth. – 2018. – Vol. 29 (2). – P. 137–143.
94. Lerman J. Emergence delirium and agitation in children [Electronic resource] / J. Lerman // UpToDate. – 2017. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/emergence-delirium-and-agitation-in-children> (accessed 07.05.2020).
95. Liedtke, W. GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination / W. Liedtke, W. Edelmann, P. L. Biery // Neuron. – 1996. – Vol. 17. – P. 607–615.
96. Mahle, W. T. Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease / W. T. Mahle, G. Wernovsky // Clin. Perinat. – 2001. – Vol. 28. – P. 235–247.
97. Marino, B. S. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association / B. S. Marino, P. H. Lipkin, J. W. Newburger // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 1143–1172.
98. Marx, G. Venous oximetry / G. Marx, K. Reinhart // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006. – Vol. 12. – P. 263–268.
99. Merkle, F. Reduction of Microemboli Count in the Priming Fluid of Cardiopulmonary Bypass Circuits / F. Merkle, W. Boettcher, F. Schulz // JECT. – 2003. – Vol. 35. – P. 133–138.

100. Meyburg, J. Cognitive and Behavioral Consequences of Pediatric Delirium: A Pilot Study / J. Meyburg, M. Ries, M. Zielonka // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 531–537.
101. Minami, M. Chemokines and their receptors in the brain: pathophysiological roles in ischemic brain injury / M. Minami, M. Satoh // *Life Sciences.* – 2003. – Vol. 74 (2-3). – P. 321–327.
102. Mody, K. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: estimating the causal effect / K. Mody, S. Kaur, E. A. Mauer // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46. – P. 1486–1491.
103. Nellis, M. E. Association between transfusion of RBCs and subsequent development of delirium in critically ill children / M. E. Nellis, R. Goel, S. Feinstein // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 19. – P. 925–929.
104. Neurochemical regulation of the expression and function of glial fibrillary acidic protein in astrocytes / D. Li, X. Liu, T. Liu et al. // *Glia.* – 2020. – Vol. 68 (5). – P. 878–897.
105. Neuroprotective strategies for the neonatal brain / V. Degos, G. Loron, J. Mantz et al. // *Anesthesia&Analgesia.* – 2008. – Vol. 106 (6). – P. 1670–1680.
106. Nevid, J. S. Essentials of psychology: concepts and applications / J. S. Nevid // 5th ed. Cengage Learning: Australia, 2018. – P. 127–132.
107. Observational study of perioperative behavior changes in children having teeth extracted under general anesthesia / R. M. Beringer, P. Segar, A. Pearson et al. // *Paediatr. Anaesth.* – 2014. – Vol. 24 (5). – P. 499–504.
108. Ohtaki, N. Down regulation of an astrocyte-derived inflammatory protein, S100B, reduces vascular inflammatory responses in brains persistently infected with Borna disease virus / N. Ohtaki, W. Kamitani, Y. Watanabe // *J. Virology.* – 2007. – Vol. 81 (11). – P. 5940–5948.
109. Original Research: Recognizing Delirium in Hospitalized Children: A Systematic Review of the Evidence on Risk Factors and Characteristics / C. Holly, S. Porter, M. Echevarria et al. // *Am. J. Nurs.* – 2018. – Vol. 118 (4). – P. 24–36.

110. Panch, S. R. Hemolytic Transfusion Reactions / S. R. Panch, C. Montemayor-Garcia, H. G. Klein // *New Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381 (2). – P. 150–162.
111. Pandharipande, P. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients / P. Pandharipande, A. Shintani, J. Peterson // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 21–26.
112. Patel, A. K. Delirium in Children After Cardiac Bypass Surgery / A. K. Patel, K. V. Biagas, E. C. Clarke // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 165–171.
113. Patterns of Postoperative Delirium in Children / J. Meyburg, M. L. Dill, C. Traube et al. // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 128–133.
114. Pekny, M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis / M. Pekny, U. Wilhelmsson, M. Pekna // *Neurosci. Letters*. – 2014. – Vol. 565 (17). – P. 30–38.
115. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies / S. Dahmani, I. Stany, C. Brasher et al. // *Brit. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 104. – P. 216–223.
116. Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients / K. Järvelä, H. Porkkala, S. Karlsson et al. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 32 (4). – P. 1597–1602.
117. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery. A prospective observational cohort study / U. Guenther, N. Theuerkauf, I. Frommann et al. // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257. – P. 1160–1167.
118. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice / A. Denes, R. Vidyasagar, J. Feng et al. // *J. Cereb. Blood Flow & Metabolism*. – 2007. – Vol. 27 (12). – P. 1941–1953.
119. Propofol induces a lowering of free cytosolic calcium in myocardial cells / C. Yli, P. Riefelt, L. Wiklund et al. // *Acta Anaesth. Scand.* – 1997. – Vol. 41 (5). – P. 633–638.



120. Rabinowicz, A. J. Neuronspecific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring / A. J. Rabinowicz, J. Correale, R. B. Boutros // *Epilepsia*. – 1996. – Vol. 37. – P. 122–125.
121. Rasmussen, L. S. The assessment of postoperative cognitive function / L. S. Rasmussen, K. Larsen, P. Houx // *Acta Anaesth. Scand.* – 2001. – Vol. 45. – P. 275–289.
122. Reis, E. E. Gaseous microemboli in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the use of veno-arterial shunts as preventive method / E. E. Reis, L. D. Menezes, C. C. Justo // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 27 (3). – P. 436–445.
123. Relevance of urinary S100B protein levels as a short-term prognostic biomarker in asphyxiated infants treated with hypothermia / A. Alshweki, A. Pérez-Muñuzuri, O. López-Suárez et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96 (44): e8453.
124. Ringblom, J. A psychometric evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium scale / J. Ringblom, I. Wåhlin, M. Proczkowska // *Paediatr. Anaesth.* – 2018. – Vol. 28 (4). – P. 332–337.
125. Robertson, C. S. SjvO<sub>2</sub> monitoring in head-injured patients / C. S. Robertson, S. P. Gopinath, J. C. Goodman // *J. Neurotrauma*. – 1995. – Vol. 12 (5). – P. 891–896.
126. Robertson, D. R. Perioperative predictors of developmental outcome following cardiac surgery in infancy / D. R. Robertson, R. N. Justo, C. J. Burke // *Cardiol. Young.* – 2004. – Vol. 14 (4). – P. 389–395.
127. Romagnoli, A. External hemoconcentration after deliberate hemodilution. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, extract of scientific papers / A. Romagnoli, J. Hacker, A. S. Keats // *Park Ridge*. – 1976. – P. 269.
128. Rothoerl, R. D. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat / R. D. Rothoerl, A. Brawanski, C. Woertgen // *Acta Neurochirurgica*. – 2001. – Vol. 142 (2). – P. 199–203.

129. Rudolph, J. L. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery / J. L. Rudolph, R. N. Jones, S. E. Levkoff // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119 (2). – P. 229–236.
130. Santos dos A. Q. Resveratrol increases glutamate uptake and glutamine synthetase activity in C6 glioma cells / A. Q. dos Santos, P. Nardin, C. Funchal // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2006. – Vol. 453 (2). – P. 161–167.
131. Schafer, B. W. Brain S100A5 is a novel calciumzinc and copper ionbinding protein of the EFhand super family / B. W. Schafer, J. M. Fritschy, P. Murmann // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275 (39). – P. 623–630.
132. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass / B. Ramlawi, J. L. Rudolph, S. Mieno et al. // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244 (4). – P. 593–601.
133. Shi, Y. Epidemiology of general anesthesia prior to age 3 in a population-based birth cohort / Y. Shi, D. Hu, E. L. Rodgers // *Paediatr. Anaesth.* – 2018. – Vol. 28 (6). – P. 513–519.
134. Sikich, N. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale / N. Sikich, J. Lerman // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 100. – P. 1138–1145.
135. Simone, S. Implementation of an ICU bundle: an Interprofessional quality improvement project to enhance delirium management and monitor delirium prevalence in a single PICU / S. Simone, S. Edwards, A. Lardieri // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 18 (6). – P. 531–540.
136. Smith Heidi, A. B. Delirium and benzodiazepines associated with prolonged ICU stay in critically ill infants and young children / Heidi A. B. Smith, M. Gangopadhyay, C M. Goben // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 1427–1435.
137. Somaini, M. Emergence delirium or pain after anaesthesia--how to distinguish between the two in young children: a retrospective analysis of observational studies / M. Somaini, T. Engelhardt, R. Fumagalli // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 116 (3). – P. 377–383.

138. Stocchetti, N. Arterio-jugular difference of oxygen content and outcome after head injury / N. Stocchetti, K. Canavesi, S. Magnoni // *Anesthesia & Analgesia*. – 2004. – Vol. 99 (1). – P. 230–234.
139. Systematic Review and Meta-Analysis of benefits and risks between normothermia and hypothermia during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery / Y. Xiong, Y. Sun, B. Ji et al. // *Paediatr. Anaesth.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 135–142.
140. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative  $\alpha$ 2-adrenergic agonists on postoperative behaviour in children / A. Pickard, P. Davies, K. Birnie et al. // *Br. J. Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 112. – P. 982–990.
141. Tassani, P. Capillary leak syndrome after cardiopulmonary bypass in elective, uncomplicated coronary artery bypass grafting operations: does it exist? / P. Tassani, H. Schad, C. Winkler // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123 (4). – P. 735–741.
142. The development of a tool to assess neonatal pain / J. Lawrence, D. Alcock, P. McGrath et al. // *Neonatal. Network*. – 1993. – Vol. 12 (6). – P. 59–66.
143. The effect of blood transfusion on brain oxygenation in children with severe traumatic brain injury / A. A. Figaji, E. Zwane, M. Kogels et al. // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 11 (3). – P. 325–331.
144. The Effect of Modified Ultrafiltration on Angiopoietins in Pediatric Cardiothoracic Operations / S. M. Lang, M. A. Syed, J. Dziura et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 98 (5). – P. 1699–1704.
145. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival / M. Delaney, P. C. Stark, M. Suh et al. // *Anesthesia & Analgesia*. – 2017. – Vol. 124 (6). – P. 1777–1782.
146. The impact of delirium after cardiac surgical procedures on postoperative resource use / C. Brown, A. Laflam, L. Max et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 101. – P. 1663–1669.
147. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis / A. Lasek-Bal, H. Jedrzejowska-

- Szypulka, S. Student et al. // *Can. J. Physiol. Pharmac.* – 2019. – Vol. 70 (2). – P. 209–217.
148. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial / C. F. Stocker, L. S. Shekerdemian, S. B. Horton et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 142 (1). – P. 174–180.
  149. The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: selective deficit in visual-spatial memory / C. E. Bearden, M. F. Woodin, P. P. Wang et al. // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2001. – Vol. 23. – P. 447–464.
  150. The neuroinflammatory hypothesis of delirium / J. Cerejeira, H. Firmino, A. Vaz-serra et al. // *Acta Neuropathologica.* – 2010. – Vol. 119. – P. 737–754.
  151. The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis / H. M. Chung-Esaki, G. Mui, M. Mlynash et al. // *J. Clin. Neurosci.* – 2018. – Vol. 57. – P. 99–104.
  152. The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a «gold standard»? / Z. N. Kain, L. C. Mayes, D. V. Cicchetti et al. // *Anesthesia & Analgesia.* – 1997. – Vol. 85 (4). – P. 783–788.
  153. Toomasian, C. J. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiotomy suction / C. J. Toomasian, S. R. Aiello, B. L. Drumright // *Perfusion.* – 2018. – Vol. 33. – P. 538–545.
  154. Torb, B. E. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier / B. E. Torb, A. Baird, B. P. Eliceiri // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 4 (9). – P. 70.
  155. Tramontina, F. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate trans porter / F. Tramontina, M. Leite // *Neurochem. Res.* – 2006. – Vol. 31 (6). – P. 815–820.
  156. Transfusion Use and Hemoglobin Levels by Blood Conservation Method Post Cardiopulmonary Bypass / E. D. McNair, W. P. McKay, P. K. Mondal et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2020. – Vol. 110 (5). – P. 1520–1526.

157. Traube, C. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU / C. Traube, G. Silver, J. Kearney // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42 (3). – P. 656-663.
158. Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery Review / J. Bierer, R. Stanzel, M. Henderson et al. // *World J. Pediatr. Congenital Heart Surg.* – 2019. – Vol. 10 (6). – P. 778–788.
159. Vljakovic, G. P. Emergence delirium in children: many questions, few answers / G. P. Vljakovic, R. P. Sindjelic // *Anesthesia & Analgesia.* – 2007. – Vol. 104 (1). – P. 84–91.
160. Voepel-Lewis, T. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit / T. Voepel-Lewis, S. Malviya, A. R. Tait // *Anesthesia & Analgesia.* – 2003. – Vol. 96 (6). – P. 1625–1630.
161. Wagerle, L. C. Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs / L. C. Wagerle, P. Russo, N. S. Dahdah // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 115. – P. 1047–1054.
162. Wang, Y. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network / Y. Wang, X. Lin, H. Yue // *BMC Pediatric.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 11.
163. Westaby, S. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass / S. Westaby, P. Johnsson, A. Parry // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – Vol. 61 (1). – P. 88–92.
164. Whitelaw, A. Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation / A. Whitelaw, L. Rosengren, M. Blennow // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2001. – Vol. 84 (2). – P. 90–91.
165. Whitlock, R. P. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / R. P. Whitlock, P. J. Devereaux // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1243–1253.
166. Zaigham, M. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns / M. Zaigham, F. Lundberg, P. Olofsson // *Early Hum. Dev.* – 2017. – Vol. 112. – P. 48–53.