

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Борисенко Дмитрий Викторович**

**ИСКУССТВЕННОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ БЕЗ КОМПОНЕНТОВ  
ДОНОРСКОЙ КРОВИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ  
СЕПТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**Диссертация**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
Дмитрий Леонидович Шукевич

Кемерово-2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ИСКУССТВЕННОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	11
1.1 История искусственного кровообращения .....	11
1.2 Патофизиология искусственного кровообращения.....	12
1.3 Методы, направленные на уменьшение выраженности системного воспалительного ответа и оптимизацию органопротекции.....	19
1.3.1 Ультрафильтрация.....	20
1.3.2 Кардиоплегия.....	21
1.3.3 Лейкоцитарные фильтры.....	22
1.3.4 Гипотермия .....	23
1.3.5 Фильтры и фильтрация перед искусственным кровообращением .....	26
1.3.6 Различные типы и покрытия экстракорпорального контура.....	27
1.3.7 Апротинин.....	28
1.3.8 Глюкокортикоиды.....	30
1.3.9 Ингаляционные анестетики.....	32
1.4 Антиоксиданты.....	33
1.4.1 Сравнительная оценка стандартного и модифицированного экстракорпорального контуров при хирургической коррекции врожденного порока сердца у детей .....	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Дизайн исследования .....	35
2.2 Общая характеристика пациентов .....	36
2.3 Характеристика периоперационного периода и контроль безопасности пациента .....	39
2.3.1. Анестезиологическое обеспечение .....	39
2.3.2 Проведение искусственного кровообращения.....	40
2.3.3 Интенсивная терапия .....	44
2.4 Методология исследования.....	45
2.4.1 Маркеры системного воспалительного ответа.....	45

2.4.2 Статистический анализ.....	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	47
3.1 Факторы интраоперационного периода.....	47
3.2 Факторы послеоперационного периода.....	49
3.3 Сравнительная характеристика медиаторов воспаления.....	51
3.3.1 Интерлейкин-1 (IL-1) .....	52
3.3.2 Интерлейкин-6 (IL-6) .....	54
3.3.3 Интерлейкин-10 (IL-10) .....	56
3.3.4 Фактор некроза опухоли – $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ).....	58
3.3.5 Маркер почечного повреждения (NGAL).....	60
3.3.6 Маркеры церебрального повреждения .....	62
3.4 Системный воспалительный ответ в послеоперационном периоде .....	62
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
4.1 Сравнительная характеристика факторов интраоперационного периода.....	64
4.2 Сравнительная характеристика факторов послеоперационного периода.....	67
4.3 Сравнительная характеристика медиаторов воспаления .....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	75
ВЫВОДЫ .....	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Методика проведения искусственного кровообращения (ИК) является крайне агрессивной по своему воздействию на организм человека. Это определяется использованием таких процедур, как гипотермия, гемодилюция, циркуляторный арест, контакт крови с чужеродной неэндотелизированной поверхностью экстракорпорального контура (ЭК) и др. При этом наибольшее повреждающее воздействие искусственное кровообращение оказывает на новорожденных и детей, что обусловлено морффункциональной незрелостью их тканей и систем [130]. В результате данного патологического воздействия происходит высвобождение медиаторов воспаления, активация системы комплемента, нейтрофилов, формируется системный воспалительный ответ (СВО) [146]. Кроме того, воздействие гистамина и протеолитических ферментов увеличивает проницаемость сосудистой стенки и миграцию внутрисосудистой жидкости в интерстициальное пространство, способствуя высокобелковому отеку тканей и нарушению микроциркуляции [39].

Помимо непосредственного повреждающего воздействия искусственного кровообращения, использование донорской крови для коррекции избыточной гемодилюции усиливает патологические реакции и может оказаться решающим в развитии неконтролируемого системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, что зачастую определяет тяжесть послеоперационного состояния детей, выживаемость и качество жизни.

Современная литература располагает достаточным количеством сведений о повреждающем воздействии искусственного кровообращения и его методик на форменные элементы крови (в первую очередь – эритроциты), среди которых наиболее подвержены травматизации и разрушению эритроциты донорской крови [77]. В связи с чем на протяжении длительного времени продолжается поиск технологий, направленных на минимизацию объема первичного заполнения,

создание возможностей и полный отказ от использования донорских эритроцитов во время перфузии.

В настоящее время благодаря техническому прогрессу в области медицинского оборудования стало возможным создание контуров для искусственного кровообращения с минимальными объемами заполнения, биосовместимыми покрытиями, центрифужными насосами, мягкими кардиотомными резервуарами. Использование таких методик, как артериальное ретроградное заполнение оксигенатора, антеградное венозное заполнение кардиотомного резервуара, модернизированная ультрафильтрация и аутогемотрансфузия, позволило достигать безопасного уровня гематокрита во время искусственного кровообращения без использования донорской крови. Однако на сегодняшний день нет четких рекомендаций по модификации экстракорпорального контура, отсутствует методология перфузии без использования донорской крови, крайне немногочисленны сообщения о преимуществах или недостатках таких методик. Очевидна необходимость проведения подобных исследований с разработкой и обоснованием алгоритмов безопасной перфузии, оценкой их эффективности и влияния на характер послеоперационного периода, что и явилось побудительным мотивом к планированию данного исследования.

### **Степень научной разработанности темы исследования**

В результате изучения мировой и отечественной литературы стало известно, что исследования в отношении выраженности СВО после ИК у детей с ВПС разделяются на несколько направлений. Некоторые из них демонстрируют взаимосвязь между самим фактом проведения ИК и развитием системного воспаления у детей вне зависимости от использования или отказа от донорской крови в объеме первичного заполнения экстракорпорального контура. Другие же напротив описывают возможность проведения ИК у новорожденных с ВПС без донорской крови не с позиции безопасности, а как вынужденную меру в виду религиозных убеждений родителей. В нашем исследовании впервые продемонстрирована возможность проведения у детей с септальными ВПС

искусственного кровообращения без донорской крови как с позиции безопасности в отношении развития органного повреждения, так и с позиции выраженности системного воспаления.

### **Цель исследования**

Обосновать и разработать методику искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови при коррекции септальных врожденных пороков сердца у детей, оценить ее безопасность и клиническую эффективность с позиции влияния на системное воспаление и органные функции.

### **Задачи исследования**

1. Разработать и оценить безопасность применения методики искусственного кровообращения, позволяющей минимизировать гемодиллюцию и потери аллогенной крови в экстракорпоральном контуре, при оперативных вмешательствах по поводу врожденных пороков сердца у детей.
2. Провести сравнительный анализ основных клинико-лабораторных показателей в интра- и послеоперационном периодах в группах со стандартным перфузиологическим подходом и с применением разработанной оригинальной методики – без использования компонентов донорской крови – с позиции их влияния на кислородный баланс.
3. Оценить динамику маркеров системного воспаления в группах со стандартным перфузиологическим подходом и с применением разработанной оригинальной методики – без использования компонентов донорской крови.
4. Установить влияние методик со стандартным перфузиологическим подходом и без применения компонентов донорской крови на маркеры органных повреждений.

## **Научная новизна**

Впервые обоснована и доказана безопасность искусственного кровообращения в виде отсутствия нарушений в системе кислородного транспорта и органного повреждения среди пациентов без использования донорской крови в сравнении со стандартным подходом к перфузии у детей с септальными врожденными пороками сердца (ВПС).

Впервые с позиции влияния на системный воспалительный ответ и органные функции у детей с септальными врожденными пороками сердца установлена клинико-лабораторная значимость разработанной методики искусственного кровообращения без применения компонентов донорской крови.

## **Теоретическая значимость работы**

Получены новые знания об отсутствии нарушений в системе кислородного транспорта при ИК без использования компонентов донорской крови у детей с септальными врожденными пороками сердца, что подтверждает безопасность данной стратегии. Продемонстрировано, что трансфузия в интраоперационном периоде увеличивает степень выраженности системного воспалительного ответа у детей после стандартной методики ИК, повышающего риск развития осложнений в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения.

## **Практическая значимость**

Разработан и запатентован метод аутогемотрансфузии перфузата (патент № 2021109617 от 06.04.2021 «Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови») [10], что позволяет сохранять кислородную емкость крови, коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз на уровне исходных значений, минимизируя или исключая гемотрансфузию как во время ИК, так и после.

Доказана безопасность проведения искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови у детей с септальными ВПС.

Метод проведения искусственного кровообращения без использования донорской крови позволяет значимо ограничить СВО у детей, не вызывает органного повреждения.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных авторов в области изучения методик ИК у детей при хирургической коррекции ВПС. Исследование проводилось в соответствии с принципами добросовестной клинической практики (Good Clinical Practice), дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России (протокол № 12 от 4 декабря 2017 года). Для решения задач, поставленных перед исследованием, были проведены клинические, лабораторные, инструментальные обследования пациентов на стационарном этапе наблюдения. Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. С учетом морфофункциональных особенностей организма ребенка и наличием патофизиологических механизмов отрицательного влияния донорской крови методика проведения искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови является обоснованной и высокоэффективной.

2. Проведение искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови у детей с септальными врожденными пороками сердца не влияет на систему транспорта кислорода и является безопасной.

3. Методика проведения искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови у детей с септальными врожденными пороками сердца позволяет ограничить выраженность послеоперационного системного воспалительного ответа.

4. Разработанная методика искусственного кровообращения без использования донорской крови у детей с септальными врожденными пороками сердца не влияет на органные функции и характеристики послеоперационного периода.

### **Внедрение в практику**

Методика проведения искусственного кровообращения без использования донорской крови у детей внедрена в работу отделения анестезиологии и реанимации НИИ «КПССЗ» Минобрнауки России и используется с целью ограничения системного воспалительного ответа и улучшения результатов лечения.

### **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» Минобрнауки России. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов (40 пациентов), большим объемом проведенных 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 7 научных работ, 5 из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой

степени кандидата наук, из них 5 публикаций индексируются в международной базе Scopus и 1 из них – в ведущем рецензируемом издании, рекомендуемом в действующем перечне ВАК. Также запатентована технология № 2021109617 от 6 апреля 2021 года «Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови».

Материалы диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной конференции «Полиорганская недостаточность в педиатрии и неонатологии: от теории к практике», г. Кемерово, 19 апреля 2019 года; X межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых «Наука – практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, 6 февраля 2020 года; XVII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии», г. Новосибирск, 22–23 апреля 2022 года; XIX Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», посвященной 80-летию со дня рождения профессора Николая Марковича Федоровского, г. Геленджик, 14 мая 2022 года, проходившей в online-формате, Первом Всероссийском съезде детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца с международным участием, г. Нижний Новгород, 8–10 сентября 2022 года, II совместном съезде РОСЭКТ и РосЭКМО, г. Москва, 29 сентября – 1 октября 2022 года, XX съезде федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Санкт-Петербург, 15–17 октября 2022 г.

### **Обзор и структура диссертации**

Работа изложена на 102 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 9 таблиц, 11 рисунков. Библиографический указатель включает 182 источника, из них 169 – зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1

## ИСКУССТВЕННОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ

### (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### 1.1 История искусственного кровообращения

Впервые об искусственном кровообращении упоминается еще в 1812 году французским физиологом С. J. J. Legallois (годы жизни – 1770–1814). Основой его идеи была возможность поддержания в живом состоянии отделенной от туловища головы любого теплокровного животного за счет проведения крови по сосудам. Но воплотить ее в жизнь в эксперименте и поддержать в живом состоянии отсеченную голову собаки несколько минут удалось знаменитому физиологу Ch. Brown-Sequard в 1858 году. В последующем J. B. Laborde в 1887 году совершал попытки оживления голов казненных преступников путем соединения их с сосудами больших собак. Ему даже удавалось частично восстанавливать некоторые функции головного мозга. В это же время, используя данный метод, Haysem и Barries проделывали такие эксперименты с головой собаки. Краткосрочной выживаемости пересаженной головы собаки путем соединения ее с сонными артериями и яремными венами шеи другой собаки, впервые в мире удалось достичь в 1908 году Ch. C. Guthrie.

Пионерами в создании первого аппарата искусственного кровообращения были M. Frey и M. Gruber, 1885 год. С тех пор сама идея и методика искусственного кровообращения претерпевала постоянные развитие и изменения. Первый в мире прототип аппарата искусственного кровообращения – автожектор – был разработан выдающимся русским физиологом С. С. Брюхоненко в 1924 году [1, 2]. Совместно с ним в 1928 году С. И. Чечулин продемонстрировал перфузию изолированной головы собаки, а в последующем – всего организма. Первые операции на сердце с искусственным кровообращением проводил Н. Н. Теребинский в 1930 году [12]. Историческим событием в развитии кардиохирургии стала впервые выполненная операция на открытом сердце с

применением аппарата искусственного кровообращения американским хирургом в 1953 году J. H. Gibbon. Спустя четыре года, в 1957 году, в СССР была выполнена первая успешная операция на сердце в условиях искусственного кровообращения А. А. Вишневским [4]. Пионерами клинического освоения метода искусственного кровообращения в СССР были коллективы под руководством А. Н. Бакулева, Н. М. Амосова, А. А. Вишневского, Б. В. Петровского, С. А. Колесникова, П. А. Куприянова и других. Развитие как аппаратов, так и методики проведения искусственного кровообращения неразрывно связано с техническим прогрессом и достижениями в вопросе изучения влияния данного метода на организм человека.

## 1.2 Патофизиология искусственного кровообращения

Контакт крови пациента с неэндотелизированной поверхностью экстракорпорального контура, гемодиллюция, гипотермия и циркуляторный арест, кавитация крови вокруг выхода из артериальной канюли, механическое воздействие роликового или центрифужного насоса, работа дренажных отсосов, наряду с этим микроэмболия и гипокоагуляция, приводят к высвобождению и активации различных медиаторов воспаления и цитокинов. Данные процессы достаточно описаны в современной литературе и являются классическим пониманием формирования системного воспалительного ответа, приводящего в итоге к развитию полиорганной недостаточности [34, 78, 142, 160], в основе которого лежит травма форменных элементов крови в результате искусственного кровообращения [118]. В результате контакта крови с экстракорпоральным контуром развивается не только воспаление, но и гемолиз [40, 99]. Также неотъемлемым механизмом в развитии нарушения микроциркуляционного русла и, как следствие, органной дисфункции лежит ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) [7].

Ишемия приводит к уменьшению продукции энергии митохондриями из-за недостатка кислорода и питательных веществ, падению синтеза АТФ, снижению внутриклеточного pH и увеличению концентрации внутриклеточных ионов  $\text{Na}^+$  и

Са<sub>2+</sub> [95, 152]. Прекращение и восстановление доставки кислорода к клетке, лежащее в основе ИРП, вызывает локальное воспаление, нарушая проницаемость эндотелиальных клеток, приводящую к экстравазации жидкости [84]. Поражение эндотелия усиливается за счет образования активных форм кислорода, которые посредством перекисного окисления разрушают клеточную мембрану и органеллы [117].

Важным механизмом является перекисное окисление кардиолипина – митохондриального липидного белка, что приводит к выделению цитохрома – С и последующей активации каспазы и апоптоза, приводящего к гибели клетки [111, 158]. Воспаление по своей выраженности может быть настолько значимым, что способно манифестирувать в отдаленных органах, которыми зачастую являются сердце и легкие. Или распространяться во всем организме, приводя к развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), что в сочетании с множественной органной дисфункцией формирует синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [117, 157].

Данный механизм развития воспалительного ответа характерен не только для стандартной методики искусственного кровообращения, применение которой часто ограничивается операционной комнатой, но и экстракорпоральной мембранный оксигенации (ЭКМО), которая вне зависимости от причин и способов подключения обладает более длительным патофизиологическим воздействием, приводящим как к развитию, так и поддержанию системного воспалительного ответа [123, 129, 165].

Следствием искусственного кровообращения является снижение иммунологической реактивности, что в свою очередь определяет высокую восприимчивость пациентов к periоперационным инфекциям с развитием септического шока, как возможного и часто фатального результата [115]. Такая взаимосвязь подтверждается результатами многочисленных исследований, которые демонстрируют депрессию приобретенного иммунного ответа после хирургических вмешательств [131]. Выраженность иммуносупрессии имеет

прямую связь с объемом и продолжительностью хирургической процедуры, а также с объемом трансфузии крови [94].

Трансфузия крови как во время операции, так и в послеоперационном периоде вызывает развитие окислительного стресса. Это связано с тем, что донорская кровь в процессе хранения утрачивает антиокислительные свойства. Уменьшается уровень АТФ, 2,3-дифосфоглицерата, что приводит к изменению в окислительно-восстановительных процессах и увеличению перекисного окисления липидов. Наряду с этим трансфузия донорской крови в интраоперационном периоде определяет большую частоту развития SIRS, полиорганной недостаточности и, как следствие, увеличение госпитальной летальности.

В дополнение к этому установлено, что длительность хранения донорской крови более 14 суток коррелирует с увеличенным риском инфекционных осложнений у реципиента после трансфузии [28, 79, 101]. По результатам многоцентрового рандомизированного клинического исследования было установлено, что использование различных уровней гемоглобина как основного показателя к выполнению гемотрансфузии при использовании стандартной дозы 20 мл/кг донорской крови не влияло на частоту развития летальных исходов и неврологических осложнений у недоношенных детей в течение 24 месяцев с момента выполнения процедуры [70]. Несмотря на то что в современной литературе доказана связь между трансфузией как цельной крови, так и отмытых эритроцитов от лейкотромбоцитарного слоя у взрослых пациентов после операций на сердце, с увеличением риска таких послеоперационных осложнений, как развитие инфекции, пролонгированное время пребывания в стационаре и летальный исход.

Подобные исследования пациентов детского возраста встречаются крайне редко. Однако следует отметить, в одном из них при исследовании большой когорты детей, оперированных на открытом сердце в условиях ИК, установлено, что вне зависимости от объема проведенной гемотрансфузии наблюдалась связь между трансфузией и увеличением времени госпитализации в большей степени у

детей после двухжелудочковой коррекцией по сравнению с унивентрикулярным подходом [29]. Клиническая распространенность инфекций после операций на открытом сердце указывает на то, что длительное время работы и продолжительность искусственного кровообращения значительно коррелируют с частотой инфекций [177]. Важно понимать неинфекционную природу воспалительного ответа после сердечно-легочного обхода.

Иммунная система человека обладает двумя основными механизмами ответа на патологические факторы воздействия. Она способна продуцировать как врожденные, так и приобретенные компоненты защиты. В свою очередь врожденный иммунитет с его фагоцитарными клетками натуральных киллеров и растворимыми факторами, такими как комплимент, лизоцим и белки острой фазы, отличается от приобретённого, главным образом функцией Т- и В-клеток и растворимых клеток-антител.

Адаптивный (или приобретенный) иммунитет специфичен для индуцирующего агента и характеризуется усиленным ответом при повторных встречах с этим агентом. Таким образом, ключевыми особенностями приобретённого иммунитета является память и специфичность. Данные механизмы взаимозависимы, в частности приобретенный иммунный ответ может активировать факторы врожденного иммунитета, такие как фагоциты и система комплемента. Искусственное кровообращение активирует одновременно два механизма иммунного ответа [41]. Развивающийся в процессе проведения искусственного кровообращения системный воспалительный ответ имеет несколько компонентов: активацию гуморальных каскадов, клеточных компонентов крови и эндотелиальных клеток. Основными проявлениями гуморального ответа является активация нейтрофилов, каскада коагуляции и фибринолиза, система комплемента, калликреин-брadiкининовая система. Инициирующим агентом являются такие неотъемлемые факторы, как хирургическая травма, ишемия – реперфузия тканей, контактная активация посредством циркуляции крови в экстракорпоральном контуре систем врожденного и приобретенного иммунитета.

Ключевая роль в развитии СВО принадлежит растворимым белкам и полипептидам, таким как цитокины. В частности, увеличение концентраций про- и противовоспалительных интерлейкинов – IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, продуцируемых различными тканями и клетками, коррелирует с развитием неблагоприятных исходов после операции на открытом сердце [22, 56, 88, 104, 140, 170]. Существует прямая связь между временем искусственного кровообращения и увеличением концентрации комплемента за счет фракции С3а. Такая связь определяется разрушением во время ИК комплемента и появлением в крови его фрагментов С3а и С5а [53]. Установлено, что образуется различное количество С3а при использовании различных оксигенаторов. По структуре С3а и С5а являются вазоактивными анафилотоксинами, способными вызывать спазм сосудов и, как следствие, нарушение микроциркуляции. Увеличение их концентрации в крови способно повышать проницаемость сосудов, наряду с этим они стимулируют выброс гистамина из мышц, а также увеличивают тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и вызывают их спазм.

Несмотря на то, что С5а достаточно быстро разрушается нейтрофилами, показано, что активированные комплементом нейтрофилы увеличивают периваскулярные отеки и секвестрируются в легких [52]. Наряду с нейтрофилами степень выраженности отеков тканей у детей определяет низкие гематокрит и онкотическое давление объема первичного заполнения [71, 86]. Локальное накопление активированных лейкоцитов, нейтрофилов и продуцирование активных форм кислорода является главной причиной в формировании внутрисосудистых сгустков, прикрепленных к поврежденному эндотелию, блокировании вазодилатации и развитию феномена no-reflow [139]. Данный механизм в результате ишемически-реперфузионного повреждения формирует условия для локального нарушения регуляции сосудистого тонуса, сосудосуживающего эффекта медиаторов воспаления, ухудшает органное повреждение, что часто бывает необратимым и приводит к летальному исходу у пациентов [83, 120].

Огромный вклад в развитие системного воспалительного ответа на искусственное кровообращение вносит клеточная активация. Множество

проведенных исследований, направленных на изучение механизмов взаимодействия между эндотелием и лейкоцитами, позволили в полной мере объяснить патологические процессы. Большое значение в изучении этих взаимодействий сыграл метод моноклональных антител. Благодаря этому методу стало возможным изучение и понимание механизмов адгезии молекул, таких как селектиновые белки. Осаждаясь на поверхности эндотелия и углеводных лигандов, они индуцируют активацию лейкоцитов, в частности нейтрофилов [20]. Наряду с этим важную роль в повреждении сосудов во время искусственного кровообращения играет эндотелиальный белок-селектин – CD62. Увеличение его концентрации в крови в последующем приводит к адгезии тромбоцитов на эндотелии сосудов. После чего при продолжающемся контакте крови с неэндотелизированной поверхностью экстракорпорального контура происходит его дальнейшее накопление на поверхности тромбоцитов, а также накоплению CD18 на поверхности лейкоцитов, что в свою очередь приводит к агрегации тромбоцитов, усилию взаимодействий между тромбоцитами и нейтрофилами, таким как трансцеллюлярный синтез лейкотриена, что в итоге приводит к стимуляции синтеза и высвобождению хемоаттрактантов, в частности лейкотриенов, усиливающих активацию и аттракцию нейтрофилов [54]. Таким образом, за счет активации различных факторов и систем формируется каскад системного воспалительного ответа на искусственное кровообращение. В это же время в организме формируются процессы, направленные на нейтрализацию воспалительной реакции, в которой принимают участие активированные нейтрофилы [35].

Так называемый компенсаторный противовоспалительный ответ (compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) [16], первоначально направленный на подавление развития и выраженности воспалительного ответа, в последующем за счет иммуносупрессии приводит к развитию системного воспалительного ответа [3]. Таким образом, развитие воспалительного и противовоспалительного процессов во время искусственного кровообращения связано с нарушением системы гемостаза как основы для иммунных реакций.

Вместе с чем время ИК определяет прямую зависимость с увеличением концентраций IL-6, IL-8, что в свою очередь определяет более выраженный и продолжительный период СВО в послеоперационном периоде. В результате этих процессов происходит развитие синдрома воспалительного ответа после искусственного кровообращения (systemic inflammatory response syndrome after bypass (SIRAB) как итог манифестирующего компенсаторного противовоспалительного синдрома, являющегося нефизиологическим иммунным ответом на временный иммунодефицит в результате качественных и количественных изменений, и активации клеточных и гуморальных факторов приобретенного иммунитета, обусловленный системным воспалительным ответом, запускаемым врожденным иммунитетом вследствие нарушений системы гомеостаза.

Другой формой воспалительной активации, которая развивается вследствие экстракорпоральной циркуляции и эпизодов системной ишемии – реперфузии, является эндотоксемия. Эндотоксин часто обнаруживается в высокой концентрации в системной циркуляции после искусственного кровообращения [76]. Эндотоксин является мощным стимулятором, как комплемента, так и активации эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению концентрации молекул адгезии и тканевого фактора [57]. Эндотоксин является мощным агонистом высвобождения фактора некроза опухолей макрофагов, что может объяснить повышение уровня этого цитокина у некоторых пациентов после искусственного кровообращения. Точный механизм эндотоксемии после искусственного кровообращения не ясен, предположительно, это может быть связано с транслокацией бактерий из кишечника как следствие системного стресса во время проведения искусственного кровообращения и спланхнической ишемии в сочетании с нарушением функции клеток Купфера [75]. Факторы, которые вносят вклад в развитие системного воспалительного ответа, включают в себя спланхническую вазоконстрикцию, вызванную повышенными уровнями ангиотензина II во время непульсирующей перфузии, спланхническую ишемию во время этапа согревания при гипотермии, микроэмболию, содержащие

тромбоциты или лейкоцитарные скопления с высвобождением вазоактивных веществ [80]. Результатом этих процессов является транзиторная эндотоксемия, которая способствует развитию системного воспаления после искусственного кровообращения.

Совокупность всех повреждающих факторов способна приводить к развитию в послеоперационном периоде дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, кровотечения, неврологических нарушений, в конечном итоге – к полиорганной дисфункции, что зачастую определяет увеличение сроков пребывания в стационаре, плохой прогноз и вероятный летальный исход [46, 82, 105, 119]. Наряду с данными патофизиологическими процессами низкий сердечный выброс в сочетании с артериальной гипотензией в раннем послеоперационном периоде у детей приводит к повреждению головного мозга [17, 38, 67, 126, 156].

### **1.3 Методы, направленные на уменьшение выраженности системного воспалительного ответа и оптимизацию органопротекции**

С момента создания первых экстракорпоральных контуров, способных осуществлять перфузию у человека, постоянно происходили их изменения и совершенствование самой методики искусственного кровообращения. С течением времени технический прогресс и научный анализ позволили сменить пузырьковые оксигенаторы на мембранные. Стало возможным применение экстракорпоральных контуров с биосовместимыми покрытиями. Разработаны методики ультрафильтрации, гипотермии, также проделана большая работа в фармакологическом обеспечении операций в условиях ИК. Несомненно, развитие и совершенствование хирургических техник привело к уменьшению затраченного времени как для самого этапа ИК, так и для всей операции в целом как одного из главных факторов в развитии СВО в кардиохирургии ВПС. Благодаря накоплению огромного опыта, проведению многочисленных исследований и технологическому прогрессу появилась возможность значимо ограничить

патологическое воздействие искусственного кровообращения на организм человека за счет применения различных техник. Однако проблема СВО у взрослых пациентов и детей после ИК остается актуальной.

### **1.3.1 Ультрафильтрация**

По вариантам подключения ультрафильтрационной колонки в схеме экстракорпорального контура, этапу проведения (до, во время или после искусственного кровообращения) ультрафильтрация разделяется на обычную и модифицированную.

**Обычная ультрафильтрация.** Первые упоминания и подробное описание методики были сделаны в 1976 году Romagnoli и соавторами [145]. Как и тогда, в настоящее время обычная ультрафильтрация реализует задачи гемоконцентрации до и во время перфузии, удаления поступающих из вне в экстракорпоральный контур растворов. Ими зачастую бывают ирригационный, кардиоплегический, а также применяемый для увлажнения рук хирургов во время завязывания лигатурных узлов растворы. Главное отличие гемоконцентраторов от артериальных фильтров заключается в способности удалять или задерживать частицы разного размера. К примеру, артериальный фильтр способен удалять частицы размером более 40 мкм. В то время как гемоконцентраторы предназначены для удаления малых молекул, ионов и воды из крови. Альбумин с молекулярной массой 65 кДа не удаляется в процессе ультрафильтрации, что позволяет оставаться колloidно-онкотическому давлению относительно стабильным, не давая возможности избыточному количеству воды проникнуть в клетку, что в свою очередь способствует предотвращению гипопротеинемических отеков тканей. В то же время другие биоактивные молекулы и медиаторы воспаления, имеющие меньший размер, чем альбумин, такие как С3а, С5а, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, могут быть удалены в процессе ультрафильтрации [59, 87].

**Модифицированная ультрафильтрация.** Главной отличительной особенностью данного метода является то, что процесс гемоконцентрации крови

пациента и перфузата, оставшегося как в контуре, так и в венозном резервуаре, осуществляется после окончания искусственного кровообращения. В разных кардиохирургических центрах применяются различные методики модифицированной ультрафильтрации.

В зависимости от способа подключения колонки для ультрафильтрации методики модифицированной ультрафильтрации можно разделить на вено-венозную и артериовенозную. Следует отметить, что вне зависимости от способа подключения цель процедуры модифицированной ультрафильтрации остается неизменной. И, как правило, после процесса фильтрации кровь поступает через венозную канюлю обратно пациенту. При использовании метода модифицированной ультрафильтрации в ультрафильтрате достоверно были обнаружены медиаторы воспаления [96]. Кроме того, данный метод способствует удалению из крови пациента медиаторов воспаления, что ограничивает СВО после ИК [112, 163]. Модифицированная ультрафильтрация у детей улучшает легочную функцию, увеличивает гематокрит и повышает артериальное давление [162].

### **1.3.2 Кардиоплегия**

Несмотря на длительное время применения методики кардиоплегии и накопленный опыт, на данный момент нет универсального подхода в отношении состава, температурного режима и способа проведения, в связи с чем каждый кардиохирургический центр в любой точке земного шара выбирает наиболее подходящий для решения поставленных задач метод кардиоплегии исходя из своего опыта. Важно отметить, что кардиоплегия является не только способом остановки электрической и механической активности миокарда, но и его непосредственной защиты от повреждающего воздействия аноксии.

Миокард новорожденных более устойчив к ишемии, чем у детей старшего возраста [18, 36]. Но в большей степени чувствителен к отеку миокарда развивающемуся в результате повторных кардиоплегий [51, 102]. В связи с этим

одни центры используют методику однократного введения кардиоплегического раствора с безопасным интервалом до 80 минут.

Другие центры используют повторяющиеся введения растворов с интервалом 25–30 минут [58]. Некоторые исследования сообщают о преимуществах холодовой кардиоплегии в сравнении с тепловой в отношении развития системного воспаления и защиты миокарда во время операций на открытом сердце, в частности установлена связь между повышенным уровнем содержания в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и увеличением концентраций маркеров повреждения миокарда в случае использования кровянной фармако-тепловой кардиоплегии [173].

В другом исследовании демонстрируется преимущество тепловой кристаллоидной кардиоплегии перед холодовой в отношении меньшего уровня развития эндотелиальной дисфункции. Данное заключение основано на результатах, в которых были получены более высокие уровни концентраций эндотелина-1, а также меньшие величины поток-опосредованной дилатации сосудов как основных маркеров эндотелиальной дисфункции [49].

### **1.3.3 Лейкоцитарные фильтры**

Многочисленные исследования демонстрируют огромный вклад в системный воспалительный процесс повреждающее воздействие активированных лейкоцитов на ткани организма после искусственного кровообращения. Другими словами, локомоция, или направленное движение активированных лейкоцитов к поврежденным тканям, а также нейтрофилов, производящих как воспалительные цитокины, так и протеолитические ферменты, в результате приводит к повреждению эндотелия. Это касается не только собственных лейкоцитов пациента, но и донорских, которые часто используются в педиатрической практике как компоненты прайма, являясь неотъемлемой частью цельной донорской крови. Поэтому многими центрами в последнее время используется эритроцитарная взвесь, отмытая от лейкоцитов. Также использование лейкофильтрации в сочетании

с биосовместимыми контурами способствует уменьшению выраженности системного воспалительного ответа [48].

Несмотря на то что в последнее время в литературе появляется большое количество источников, указывающих на достоверное снижение уровней лейкоцитов и различных медиаторов воспаления, остается открытым вопрос эффективности фильтрации лейкоцитов во время искусственного кровообращения [47, 69, 161, 174]. В большинстве случаев это связано с дефицитом исследований в этой области. Остается обсуждаемым вопрос эффективности фильтрации лейкоцитов с позиции методологии, в частности, нет окончательного решения или рекомендаций в отношении оптимального времени проведения, длительности, давления в лейкоцитарном фильтре и скорости потока крови, проходящего через него.

### 1.3.4 Гипотермия

В течение долгого времени факт снижения метаболизма в условиях гипотермии не осознавался. Более того, считалось, что гипотермия увеличивает скорость метаболизма. Четкое понимание эффектов гипотермии стало возможным благодаря исследованиям, проведенным Bigelow в Канаде в 1950 году [27, 124]. Независимо от Bigelow в 1953 году были проведены исследования Swan и Lewis, подтверждающие его наблюдения [106, 153]. Во время первых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения общая гипотермия достигалась путем погружения тела больного в специальные ванны. Такие методы охлаждения пациентов применялись до создания теплообменных систем, что было реализовано Sealy и соавторами [89].

Парадоксален тот факт, что в современной литературе существует преобладание количества данных о снижении уровня метаболизма во время гипотермии над данными, указывающими на снижение системного воспалительного ответа во время искусственного кровообращения, при тех же температурных режимах [26, 164]. Несмотря на то что с момента внедрения

гипотермии в методику искусственного кровообращения прошло достаточно большое количество времени, она сохранила одно из своих главных значений – запас прочности во время искусственного кровообращения. Хотя современное оборудование и оксигенаторы претерпели значительные изменения и стали более надежными, случаи отказа оборудования или нарушения целостности экстракорпорального контура остаются актуальными и в наши дни. Таким образом, если аварийные ситуации случаются в условиях гипотермии, то у перфузиолога имеется относительно большой запас времени на устранение их причин. Наряду с этим гипотермия имеет ряд важных воздействий на организм человека во время искусственного кровообращения.

Гипотермия во время искусственного кровообращения снижает метаболические потребности миокарда и при температуре 15 °C без использования кардиоплегического раствора не демонстрирует различий в сравнении со случаями, когда он применяется [63].

В сравнительном исследовании двух групп пациентов с температурой  $\geq 34$  С против  $<34$  и  $\geq 28$  °C продемонстрировано отсутствие существенных различий в уровне сывороточного лактата, длительности искусственного кровообращения, времени искусственной вентиляции и пребывания в больнице. Однако потребность в инотропной поддержке и переливании компонентов донорской крови была статистически достоверно ниже в группе с более высокой температурой [121]. Умеренная гипотермия (32 °C) не снижает уровень про- и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1Ra, фактор некроза опухоли –  $\alpha$ , а также моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), но увеличивает потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде [91].

Применение гипотермии у детей в диапазоне  $27,1 \pm 0,4$  °C в сравнении с  $33,4 \pm 0,3$  °C приводит к статистически достоверному снижению экспрессии L-селектина и  $\beta 2$ -интегринов (CD11a, CD11b и CD11c) в течение 30 минут после завершения искусственного кровообращения, но по истечении этого времени их уровень становится равным с группой, где температура составляла  $33,4 \pm 0,3$  °C.

Таким образом, гипотермия ( $27,1 \pm 0,4$  °C) способствует задержке высвобождения, но не снижению как медиаторов воспаления, так и развития системного воспалительного ответа [90].

При исследовании более глубокой гипотермии у детей (24 °C против 34 °C) продемонстрировано отсутствие различий в уровне медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли (TNF) - $\alpha$ , IL-6 и IL-10, моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена (mHLA) -DR, Toll-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-4. Различий в системном воспалительном ответе в зависимости от температуры также не было [169]. Большой мета-анализ не демонстрирует существенных недостатков и преимуществ между нормотермией и гипотермией у детей при коррекции врожденных пороков сердца [154]. Можно заключить, что гипотермия достоверно снижает уровень метаболизма и потребность тканей в кислороде, но не снижает выраженность системного воспалительного ответа.

К недостаткам гипотермии можно отнести увеличение времени искусственного кровообращения, связанного с периодами охлаждения и согревания. Кровотечения ассоциированы с гипотермическим режимом искусственного кровообращения [72]. Несмотря на отсутствие данных, подтверждающих снижающего влияние гипотермии на системный воспалительный ответ, в условиях сниженной температуры возможно уменьшение объемной скорости перфузии вплоть до ее полной остановки при циркуляторном аресте или режиме low flow скорости вращения дренажных насосов как основных источников травмы форменных элементов крови. Развитие синдрома капиллярной утечки и накопление вне сосудистой жидкости у детей в условиях циркуляторного ареста происходит в значительно меньшей степени по сравнению с непрерывным искусственным кровообращением [14]. Таким образом, уменьшается контакт крови с неэндотелизированной поверхностью экстракорпорального контура, вращение дренажных и артериального насосов, что в свою очередь снижает воздействие основных механизмов активации системного воспаления. Вместе со снижением уровня основного обмена в тканях и системах органов в условиях гипотермии, синтез воспалительных цитокинов

активированными лейкоцитами и нейтрофилами, как и эндотелиальными клетками, также замедляется. Максимум концентраций интерлейкинов наблюдается в процессе и после завершения согревания. Такой механизм не приводит к снижению выраженности или невозможности развития системного воспалительного ответа, а лишь способен отсрочить этот процесс.

### **1.3.5 Фильтры и фильтрация перед искусственным кровообращением**

Несмотря на высокотехнологичный уровень производства экстракорпоральных контуров, невозможно полностью исключить присутствие микрочастиц, образующихся во время технологического процесса. Как правило, эти частицы представляют собой остатки волокон конструктивного материала, такого как полиэтилен, полипропилен, остатки формовочного материала и пенагасительной губки кардиотомного резервуара, а также частиц, которые могут попадать внутрь контура в процессе его сборки (укорочение магистралей путем их резки, заправка контура различным растворами) и прогонки прайма (формирование микропузьрей). Газовые микроэмболы, образующиеся во время заправки контура, не поддаются визуальному контролю ввиду малого размера. Но их способно детектировать специальное оборудование для контроля безопасности проведения ИК – сенсоры газовых пузырьков и транскраниальная доплерография.

Не удаленные из экстракорпорального контура газовые микроэмболы во время начала ИК направляются напрямую в магистральные артерии и способны обтурировать сосуды микроциркуляторного русла, приводя к регионарной ишемии и последующей травме тканей организма. Использование фильтров перед проведением ИК на этапе заполнения и циркуляции заправочных растворов способно снижать уровень эндотоксинов, обнаруженных в этих растворах, а также материальных частиц, входящих в состав этих растворов, образовавшихся в процессе производства, транспортировки и хранении. Таким образом, снижается риск повреждения тканей организма и развития СВО экзогенными

эндотоксинами. Все перечисленные частицы могут служить дополнительной причиной в развитии и стимуляции системного воспалительного ответа. Благодаря применению пребайпасных фильтров можно полностью исключить наличие этих частиц в экстракорпоральном контуре.

Пребайпасный фильтр подключается после сборки и заправки контура. По истечении двух минут рециркуляции прайма со скоростью 5 л/мин фильтр выключается из циркуляции вместе с отфильтрованными частицами. Использование фильтров с размером пор 0,2 мкм достоверно устраняет содержание частиц более 0,2 мкм в объеме первичного заполнения [133, 138].

### **1.3.6 Различные типы и покрытия экстракорпорального контура**

Создание биосовместимых контуров за счет применения покрытия, схожего с эндотелием, преследует цель распознавания организмом экстракорпоральной поверхности не как чужеродной. Биомикрия является основой для данного подхода, когда наблюдения из живой природы служат идеями для инженерных решений [180]. Производители выполняют внутренние поверхности контуров из различных веществ. К ним относятся полисилоксан, полиэтиленоксид, сульфонатные группы, гепарин, фосфорилхолин.

Данных об эффективном снижении выраженности системного ответа при применении контуров с покрытием у детей в современной литературе относительно немного. Однако ряд исследований демонстрируют возможность ограничения системного воспалительного ответа у детей при применении биосовместимых контуров и, как следствие – менее выраженный синдром капиллярной утечки [19, 122, 127, 128]. Также применение уменьшенного объема первичного заполнения в сочетании с покрытыми контурами, укорочением длины магистралей, использованием ультрафильтрации уменьшает воспалительный ответ и неврологические осложнения [37, 64].

Mini-CPB – данный тип контуров представляет собой целый комплекс решений, в него входят максимально укороченные магистрали, использование

вакуумных дренажных систем, закрытых кардиотомов и в зависимости от модификации роликовый или центрифужный артериальный насос. Данные технические решения направлены на уменьшение контакта кровь – воздух, площади поверхности контура и, таким образом, объема первичного заполнения.

Использование mini-CPB связано с задержкой или уменьшением секреции различных провоспалительных цитокинов, ослаблением активации комплемента и лейкоцитов по сравнению с обычной схемой контуров [159, 168]. Использование Mini-CPB связано со значительным уменьшением повреждения красных кровяных телец, активации коагуляционных каскадов и фибринолитической и провоспалительной активности. Кроме того, сывороточная концентрация MDA-малонового альдегида, который является конечным продуктом перекисного окисления липидов, и аллантоин / уратное отношение (маркеры окислительного стресса и повреждения клетки), как правило, снижаются у пациентов [107, 110].

### **1.3.7 Апротинин**

Во время искусственного кровообращения и хирургического доступа посредством срединной стернотомии образуется большое количество тромбина, который опосредует дисфункцию тромбоцитов с последующим развитием кровотечения в послеоперационном периоде, также содержание тромбина в высоких концентрациях может быть связано с развитием системного воспалительного ответа. Тромбин по своей структуре является сериновой протеазой и влияет на агрегацию тромбоцитов и другие клетки за счет взаимодействия с их мембранными рецепторами семейства G-протеин-связанных рецепторов. Активация посредствам протеолитического расщепления так называемых протеазой-активируемых рецепторов (protease-activated receptors – PAR1), которые являются одним из представителей семейства семи трансмембранных рецепторов. В результате чего образуется новая терминальная аминокислота, являясь связанным

лигандом путем связывания в теле самого рецептора. Синтетические пептиды, похожие по строению с терминальным концом аминокислоты, могут вступать в роли миметиков лигандов, исключая протеолитическое расщепление как инициирующий механизм активации PAR1. Одним из самых распространенных и изученных агонистов тромбина, а также специфичным для человеческого PAR1 является пептид агониста рецептора тромбина – TRAP (thrombin receptor agonist peptide). Рецептор PAR1 имеет большую распространённость и экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов, клетках нервной системы, гладкомышечных клетках по сравнению с остальными рецепторами тромбина человека PAR3 и PAR4.

Нейродегенерация, продуцирование медиаторов воспаления, агрегация тромбоцитов – все эти процессы развиваются в ответ на активацию рецепторов PAR1 тромбином, избыточная концентрация которого наблюдается во время искусственного кровообращения. Так же посредством активации эндотелиальных рецепторов PAR1 тромбином происходит высвобождение острофазового цитокина IL-6. Согласно фундаментальным исследованиям, именно IL-6 принадлежит главная роль в регуляции лейкоцитоза, нейродегенерации, тромбозе и воспалении. Очевидно, что блокирование рецепторов PAR1 позволит предотвратить каскад патофизиологических реакций и разорвать порочный круг в развитии системного воспаления после ИК. Апротинин ингибитирует экспрессируемый на поверхности тромбоцитов и клеток эндотелия receptor PAR1, приводя к блокированию процесса агрегации и снижению воспаления [23]. Однако, несмотря на результаты приведенного в качестве примера исследования, есть данные, свидетельствующие о противоположных результатах. Применение апротинина в высокой дозе у детей при искусственном кровообращении не снижает уровень провоспалительных маркеров и выраженность системного воспалительного ответа, также не влияет на время ИВЛ и пребывания пациента в отделении реанимации [24].

### 1.3.8 Глюкокортикоиды

Тема применения синтетических кортикоидов, в частности метилпреднизолона и дексаметазона, у кардиохирургических пациентов остается одной из самой обсуждаемой в последние десятилетия. Прежде всего это связано с отсутствием рандомизированных двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований, по результатам которых можно было бы получить убедительные данные в отношении эффективности, безопасности применения данной группы препаратов у кардиохирургических пациентов с целью ограничения системного воспаления.

В связи с этими обстоятельствами решение об отказе или применении препаратов в каждой клинике принимаются по-разному с использованием различной аргументации. Сторонники применения основывают свой выбор на результатах исследований, в которых демонстрировалось снижение выраженности системного воспаления за счет ингибирования продукции провоспалительных цитокинов. Информация о предположительном нейропротективном действии глюкокортикоидов способствует принятию решения об их применении. Считается, что во время остановки кровообращения клетки головного мозга особенно подвержены повреждению, прежде всего за счет критической гипотензии и гипоксии. И применение гормональных препаратов с целью церебропротекции позволит ограничить повреждение головного мозга. Однако убедительных данных, полученных посредством клинических или экспериментальных исследований о нейропротективном действии глюкокортикоидов, нет.

Важно отметить, что в достаточно большом количестве проведенных исследований отсутствует связь между подавлением каскада системного воспаления после ИК и послеоперационными результатами лечения. Применение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг уменьшает продукцию IL-6 и IL-8, но не IL-10 и IL-1ra. Эти результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов цитозащитного действия метилпреднизолона может быть влияние

на провоспалительный и противовоспалительный цитокиновый баланс [97]. Использование в дозе 2 мг/кг метилпреднизолона с последующей внутривенной инфузией гидрокортизона в дозе 0,2 мг/кг/ч в периоперационном периоде с снижением дозы в течение 5 дней существенно снижает воспалительный ответ, но не уменьшает как риск развития, так и уровень маркеров острой почечной недостаточности [73]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в отношении применения метилпреднизолона не выявлено влияния на смертность и заболеваемость у пациентов, перенесших искусственное кровообращение [109]. Преднизолон в дозе 30 мг/кг не оказывает более выраженного воздействия на системный воспалительный ответ и кардиопротекцию по сравнению с дозой 5 мг/кг. Напротив, высокая доза чаще всего была связана с гипергликемией. Данное заключение демонстрирует исследование, проведенное у детей с тетрадой Фалло, подвергшихся хирургической коррекции [85].

Сравнительное исследование у новорожденных, подвергшихся искусственному кровообращению, демонстрирует большую связь с развитием послеоперационной инфекции и респираторной недостаточности, требующей трахеостомии в группе с использованием метилпреднизолона по сравнению с группой, где данный препарат не использовался [15].

Данные современной литературы, касающиеся вопросов безопасности и эффективности использования метилпреднизолона в кардиохирургии, остаются противоречивыми. Вопрос целесообразности применения метилпреднизолона при операциях на открытом сердце остается открытым, даже несмотря на то что противовоспалительный механизм действия глюокортикоидов, опосредованный преимущественно за счет ингибирования лейкоцитов, нейтрофилов, системы комплемента и калликреина, достаточно хорошо изучен.

### 1.3.9 Ингаляционные анестетики

Дискуссии об эффективности ингаляционных анестетиков в отношении снижения выраженности системного воспаления у кардиохирургических пациентов остаются открытыми. Главной причиной этого обстоятельства служат противоречивые данные, полученные в результате проведенных исследований. В связи с чем на сегодняшний момент общий подход в клиническом применении ингаляционных анестетиков как препаратов выбора в профилактике системного воспаления отсутствует.

Севофлюран, изофлюран и десфлюран обладают одинаковым кардиопротективным действием на миокард у детей, подвергшихся закрытию ДМЖП в условиях искусственного кровообращения. Послеоперационный уровень КФК-МВ был значимо ниже, а также продолжительность инотропной поддержки, время ИВЛ и сроки пребывания в палате интенсивной терапии по сравнению с группой плацебо [50]. Применение севофлюрана уменьшает бронхоспазм, компрометацию легочной ткани и внутрилегочный шунт. Индуцируемые искусственным кровообращением [149] кардиопротективные свойства ингаляционных анестетиков против ишемически-реперфузионного повреждения были продемонстрированы *in vitro*, однако клинические данные весьма противоречивы. В сравнительном исследовании севофлюрана против тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) было установлено, что у детей без цианотических ВПС в возрасте до 6 месяцев он обладает большей кардиопротекцией в сравнении с мидазоламом за счет значимо сниженного уровня тропонинов в послеоперационном периоде [144].

У пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения применение севофлюрана сопряжено с лучшей органопротекцией и прекондиционированием против ишемии-реоксигенации *in vitro* [150].

## 1.4 Антиоксиданты

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) является широко используемым препаратом в кардиохирургии как для индукции, так и для поддержания анестезии. Фенольная гидроксильная группа, входящая в структуру пропофола, по своему строению похожа на витамин Е, который, как известно, является естественным антиоксидантом. Несколько исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали значительное антиоксидантное действие пропофола [134, 135].

Применение аскорбиновой кислоты у пациентов, которым выполнялось АКШ в условиях искусственного кровообращения, не оказывает положительного воздействия на развитие острой почечной недостаточности [21]. Острая почечная недостаточность в послеоперационном периоде является предиктором неблагоприятных исходов у кардиохирургических пациентов. В связи с чем было инициировано исследование. Проведенное исследование преследовало цель сравнительного применения N-ацетилцистеина и допамина у пациентов с умеренной почечной недостаточностью в анамнезе, подвергшихся АКШ в условиях искусственного кровообращения. N-ацетилцистеин обладает лучшим нефропротективным эффектом, достоверно снижает уровень креатинина в послеоперационном периоде, поддерживает скорость клубочковой фильтрации на дооперационном уровне [116]. Кардиохирургические операции у детей в условиях искусственного кровообращения вызывают выраженные изменения в окислительно-восстановительном статусе. Этому способствуют множественные особенности физиологии у детей. К ним относятся незрелость тканей и клеточных структур, низкий антиоксидантный резерв. Множество мероприятий, направленных на предотвращение повреждающего воздействия окислительного стресса, остаются спорными. Очевидна необходимость дальнейших клинических исследований в вопросах влияния на модуляцию окислительного стресса у детей [81].

### **1.4.1 Сравнительная оценка стандартного и модифицированного экстракорпорального контуров при хирургической коррекции врожденного порока сердца у детей**

В литературе имеется достаточно количество сообщений, свидетельствующих об успешном использовании уменьшенных вариантов экстракорпоральных контуров без использования донорской крови у детей в периоде новорожденности и с массой тела менее 10 кг [31-33, 55, 147]. В подавляющем большинстве случаев пациентами были дети, родители которых состояли членами религиозных организаций, по убеждениям которых гемотрансфузия донорской крови невозможна даже при угрозе жизни. В таких ситуациях использовались схемы, позволяющие редуцировать площадь поверхности экстракорпорального контура, за счёт уменьшения длины и диаметра магистралей. Использовались вакуумные аспираторы для улучшения венозного возврата в кардиотомный резервуар. блок экстракорпорального корпуса (ЭК) располагался как можно ближе к ребенку в целях уменьшения длины магистралей. Также применялась аутогемотрансфузия, что позволяло исключить трансфузию донорской крови. При описании клинических ситуаций авторы отметили наличие выраженной гемодиллюции и анемия во время инициации ИК, однако каких-либо патологических отклонений со стороны жизненно важных показателей выявлено не было. Так как все описанные случаи были исключением из правил или своеобразным шагом отчаяния в сложной правовой ситуации, то вопрос о возможности рутинного применения описанных методик в практике был преждевременным ввиду отсутствия четких алгоритмов действия и изученных показателей безопасности, что является основной задачей для принятия решения к применению данного метода. Таким образом, недостаток информации в отношении детей с массой тела менее и более 10 кг, безопасности, целесообразности, а также эффективности модифицированных схем экстракорпорального контура в сочетании с отказом от компонентов донорской крови явился основным мотивом для проведения настоящего исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Дизайн исследования

Настоящее исследование можно охарактеризовать как одноцентровое проспективное рандомизированное. Набор пациентов осуществлялся с 2018 по 2020 год (двуухлетний период) на базе отделения анестезиологии и реанимации НИИ КПССЗ. В исследование было включено 40 детей с врожденным пороком сердца, оперированных в условиях ИК.

Пациенты были разделены на две группы:

- в первую, исследуемую, группу (ИГ) вошли 20 пациентов, которым проводили искусственное кровообращение без использования компонентов донорской крови;
- во вторую, контрольную, группу (КГ) вошли 20 пациентов, которым искусственное кровообращение проводили по стандартной методике – с использованием компонентов донорской крови.

Работа была выполнена после одобрения локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ» Минобрнауки России.

Контроль безопасности каждого ребенка во время проведения процедуры был проведен по таким направлениям, как:

**Клинические:**

1. Интраоперационный период:
  - мониторинг анестезии (BIS-мониторинг, ЭКГ, ЧСС, АД, ЦВД, SpO<sub>2</sub>, Т-тела, NIRS, etCO<sub>2</sub>);
  - мониторинг ИК (ЭКГ до пережатия аорты и после снятия зажима, ЧСС, АД<sub>ср</sub>, ЦВД, SpO<sub>2</sub>, Т-тела, NIRS, поддержка расчетного СІ для каждой BSA, темп диуреза).
2. Послеоперационный период:

– мониторинг и эффективность интенсивной терапии (ЭКГ, ЧСС, АД, ЦВД, SpO<sub>2</sub>, Т-тела, R-ОГК, ЭХОКГ, доза симпатомиметических аминов, темп диуреза, темп поступления по страховочным дренажам).

**Лабораторные:**

– кислотно-основное состояние оценивалось сразу после постановки центрального венозного катетера и катетеризации лучевой артерии, а также в момент начала ИК, после завершения кардиоплегии и перед остановкой ИК, после чего мониторинг повторялся каждые 6 часов в палате интенсивной терапии. Общий анализ крови выполнялся наутро после операции. биохимии крови выполнялся наутро после операции. Коагулограмма или тромбоэластограмма выполнялись сразу после завершения введения протамина, в момент поступления в палату интенсивной терапии и наутро после операции. Общий анализ выполнялся наутро после оперативного лечения. Все анализы проводились с целью определения и коррекции патологических изменений различных звеньев гомеостаза.

## **2.2 Общая характеристика пациентов**

Формирование групп пациентов основано на принципе минимальных различий между ними, что продемонстрировано в таблице 1.

За сутки до оперативного вмешательства производился сбор анамнеза у законного представителя ребенка с целью определения показаний для включения в исследование.

**Критерии включения:**

– наличие врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки), требующего планового кардиохирургического лечения в условиях искусственного кровообращения;

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

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

- возраст ребенка от 6 месяцев до 3 лет;
- наличие информированного согласия об участии в исследовании, подписанного законным представителем ребенка.

**Критерии исключения:**

- отсутствие информированного согласия законного представителя ребенка на участие в исследовании;
- экстренные и срочные оперативные вмешательства;
- наличие клинически выраженной анемии;
- масса тела менее 7 кг или более 15 кг;
- гипотермический режим ИК;
- эпизоды десатурации в периоперационном периоде;
- наличие иных ВПС, кроме ДМПП и ДМЖП, а также их сочетание;
- проведение трансфузии в послеоперационном периоде;
- установленный электрокардиостимулятор;
- нестабильность гемодинамики, требующая предоперационной фармакологической / механической поддержки;
- острые инфекции и обострение хронической инфекции в периоперационном периоде;
- сопутствующие аутоиммунные заболевания, наличие злокачественных новообразований, хирургические осложнения в послеоперационном периоде.

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 (ИГ) – первичный объем заполнения для проведения искусственного кровообращения на основе коллоидно-кристаллоидных растворов без использования компонентов донорской крови (20 пациентов);
- контрольная группа (КГ) – первичный объем заполнения для проведения искусственного кровообращения на основе коллоидно-кристаллоидных растворов с использованием компонентов (20 пациентов).

## **2.3 Характеристика периоперационного периода и контроль безопасности пациента**

### **2.3.1 Анестезиологическое обеспечение**

Все дети доставлялись в отделение операционного блока в ясном сознании и без предшествующего применения премедикации. После укладки на операционный стол обеспечивался неинвазивный мониторинг ЭКГ, АД, SpO<sub>2</sub>, который в режиме реального времени отображался на прикроватном мониторе Nihon Kohden BSM-5105K (Япония). Далее наклеивались пластины автоматической дефибрилляции и неинвазивной кардиостимуляции аппаратом Cardiolife TEC-7731 Nihon Cohden Corporation (Япония).

Для обеспечения венозного сосудистого доступа до индукции анестезии использовалась периферическая вена (кубитальная или наружная яремная вена). Индукция анестезии выполнялась в виде одномоментного сочетания болясного в/в введения 0,005 %-ного фентанила в дозе 5 мкг/кг, пипекуриона бромида в дозе 0,1 мг/кг и подачи ингаляционного анестетика «Севофлюран» в дозе 1–1,5 МАК через маску Хадсона в условиях полузакрытого дыхательного контура аппарата ИВЛ (Datex Ohmeda Avance CS2 Pro). После чего выполнялась оротрахеальная интубация трахеи расчетной интубационной трубкой с последующим переводом на ИВЛ в режиме РС с параметрами: FiO<sub>2</sub> = 0,3–0,5; Vt = 6–8 мл/кг; Pins = 10–15 см вод. ст.; PEEP = 5–8 см вод. ст.; Ti : Te = 1 : 2 с постоянным контролем etCO<sub>2</sub> (35–45 мм рт. ст.).

Проводился билатеральный аускультативный контроль адекватности постановки интубационной трубки (ИТ) и проводимой ИВЛ, по результатам которого ИТ фиксировалась лейкопластырем к коже. Устанавливался желудочный зонд с аускультативным контролем. Центральный венозный доступ обеспечивался путем установки двухпросветного катетера 5Fr во внутреннюю яремную вену справа.

Инвазивный мониторинг артериального давления обеспечивался после катетеризации лучевой артерии справа однопросветным катетером 22G. Глубина анестезии определялась с помощью BIS-мониторинга, в среднем значение BIS-индекса на момент основного этапа находилось в пределах рекомендуемого интервала 40–50, что соответствовало уровню хирургической стадии общей анестезии. Эффективность и адекватность тканевой перфузии оценивались посредством получаемой информации от наклеиваемых датчиков на кожу в проекции почек и лобной доли черепа аппаратом INVOS™ 5100C Cerebral / Somatic Oximeter. Средние показатели составили 60–80 %, что соответствовало венозной сатурации по данным анализа кислотно-основного состояния до индукции анестезии, а следовательно, адекватной тканевой перфузии на всех этапах. Поддержание анестезии – в/в постоянная инфузия 0,005 %-ного раствора фентанила в дозе 5 мгк/кг/час, в/в введение пипекурония бромида в дозе 0,1 кг/час и постоянное эндотрахеальное введение ингаляционного анестетика «Севофлюран» в концентрации 1–1,5 МАК.

Все дети на протяжении периоперационного периода получали стандартную профилактику инфекционных осложнений путем внутривенного введения антибактериального препарата «Аксетин» (цефалоспорин второго поколения – цефуроксим) в дозе 70 мг/кг/сутки.

### **2.3.2 Проведение искусственного кровообращения**

Аппарат ИК – Maquet HL20 (Германия) использовался во всех случаях. Две модели мембранных оксигенаторов были применены у всех детей в зависимости от показателей BSA и расчетного индекса перфузии: Terumo Baby Fx-05 – интегрированный артериальный фильтр (Япония), Sorin Dideco D101 – выносной артериальный фильтр (Италия). Колонка для проведения ультрафильтрации во время ИК и после него – Maquet Hemoconcentrator BC 20 plus. Также применялся вакуумный насос Medap Twista SP-1070; система для кардиоплегии с теплообменником Medos ME Н3. Терморегулирующее устройство Stockert Heater-

Cooler System 3T (Германия) во время ИК обеспечивало контроль температуры циркулирующей крови пациента через теплообменник оксигенатора и плегического раствора через систему подачи кардиоплегии. Вместе с этим температура тела ребенка поддерживалась постоянной путем использования воздушного обогревателя с матрасом Warm Touch Patient Warming System (Германия). Газовый смеситель для анестезии Sechrist-3500 CP-G (США) был установлен на аппарате ИК. Испаритель для ингаляционного анестетика «Севофлюран» Penlon Sigma Delta был совмещен с газовым смесителем и использовался во время проведения ИК для поддержания анестезии на период, когда аппарат ИВЛ находился в режиме ожидания.

Состав объема первичного заполнения экстракорпорального контура в двух группах имел ряд отличительных особенностей, но соответствовал принятому в ФГБНУ «НИИ КПССЗ» протоколу перфузии.

В первой группе, без использования компонентов донорской крови, применялись: полиионный раствор «Стерофундин» (Германия) в объеме 500 мл; альбумин человеческий из расчета 1 гр/кг; гепарин 6 ЕД на 1 мл объема первичного заполнения; маннитол в дозе 0,5 гр/кг. Раствор соды 5 % добавлялся из расчета 0,03 мл на 1 мл объема первичного заполнения (ОПЗ). После завершения заполнения экстракорпорального контура проводилась пробная циркуляция и деаэрация. Далее выполнялось удаление избытка ОПЗ путем вакуумной ультрафильтрации до значения срабатывания датчика уровня. В среднем эти значения колебались от 290 до 350 мл ОПЗ для оксигенаторов Tegumto Capiox Baby FX05 и, соответственно, от 480 до 550 мл для оксигенаторов Dideco D101.

Во второй группе, с использованием компонентов донорской крови, альбумин человеческий не применялся.

Объем донорской крови, плазмы определялся путем расчета по формулам:

$$V_{\text{эр. м}} = ((\text{ОЦК}_{\text{п}} + \text{O}_{\text{пр}}) \times 10 - \text{ОЦК}_{\text{п}} \times \text{Hb}_{\text{п}}) / 20, \text{ мл},$$

$$V_{\text{СЗП}} = ((\text{ОЦК}_{\text{п}} + \text{O}_{\text{пр}}) \times 4,3 - \text{ОЦК}_{\text{п}} \times \text{o. белок п.}) / 6,5, \text{ мл},$$

где  $V_{\text{эр.м}}$  – объем эритроцитной массы;

$\text{ОЦК}_{\text{п}}$  – объем циркулирующей крови пациента;

$\text{O}_{\text{пр}}$  – объем прайма (первичного объема заполнения);

$V_{\text{СЗП}}$  – объем свежезамороженной плазмы.

10 г/дл – желаемая концентрация гемоглобина на начало ИК, 20 г/дл – концентрация гемоглобина в эритромассе, 4,3 г/дл – нижняя граница нормы концентрации общего белка в плазме крови, 6,5 – концентрация общего белка в СЗП.

Формула для расчета уровня фибриногена во время перфузии:

$$F_{\text{bp}} = \text{ОП}_{\text{л}} \times 2 + \text{ОЦК} \times (1-\text{Ht}) \times F_{\text{ban}} \text{ОЦК} + \text{O}_{\text{пр}}$$

где  $\text{ОП}_{\text{л}}$  – объем добавленной плазмы;

$F_{\text{ban}}$  – исходный уровень фибриногена больного.

Минимальный уровень фибриногена во время ИК – 1 г/л. Уровень фибриногена в донорской плазме в среднем составляет 2 г/л (коэффициент 2 – в формуле). Так как фибриноген до операции не определяется, то условно можно считать исходный уровень фибриногена больного как 2 г/л. Для точного расчета необходимо учитывать, что в эритроцитарной массе также содержится 30 % плазмы с уровнем фибриногена 2 г/л.

Согласно данным расчета, значения объема донорской крови составили от 100 мл до 190 мл, плазмы – от 90 до 170 мл. Стерофундин применялся в двух группах, всегда добавлялся первым в экстракорпоральный контур и являлся базовым раствором. Основная задача такого решения состояла в предварительном смачивании волокон оксигенатора и неэндотелизированной поверхности контура с целью их подготовки к последующему контакту с донорской кровью и плазмой. После удаления избытка жидкости из экстракорпорального контура ОПЗ был одинаковым в двух группах.

Перед началом ИК всем детям вводился в/в гепарин в расчётной дозе 0,3 мг/кг, по достижении АСТ более 500 секунд выполнялась канюляция сосудов сердца с последующей инициацией ИК. Расчетный индекс перфузии в зависимости от возраста ребенка поддерживался на уровне от 2,5 до 3,0 л/мин/м<sup>2</sup>.

Во всех случаях использовался нормотермический режим ИК. Для проведения кардиоплегии использовался фармакохолодовой метод раствором «Кустодиол» («Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ», Германия). Система подачи кардиоплегии – Medos ME Н3 3721 (Германия). Раствор подавался охлажденным до 4–6,0 °С, под гидростатическим давлением около 100 мм рт. ст. до момента остановки сердца и 40 мм рт. ст. – после, с помощью насоса с постоянной скоростью подачи в дозе 30 мл/кг, длительностью 7 минут.

По завершении ИК у всех детей в двух группах проводилась запатентованная в ФГБНУ «НИИ КПССЗ» методика вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови.

После завершения ИК и удаления аортальной канюли из аорты кровь, находящаяся в аортальной магистрали, возвращалась обратным вращением артериального насоса через оксигенатор в кардиотом до соединения артериальной части гемоконцентраторной колонки с аортальной магистралью. После чего накладывался магистральный зажим выше точки забора артериальной крови в гемоконцентраторную колонку. Петля магистрали извлекалась из артериального насоса. Запускался роликовый насос с загруженной в него магистралью ультрафильтрационной колонки в направлении движения крови из оксигенатора в кардиотомный резервуар со скоростью 10 мл/мин.

К линии отведения ультрафильтрата от ультрафильтрационной колонки подключался вакуумный аспиратор с полым резервуаром. Уровень разряжения на вакуумном аспираторе выставлялся равным 150 мм рт. ст. Таким образом, запускался процесс вакуумной ультрафильтрации перфузата ЭК.

По мере удаления жидкости посредством вакуумной ультрафильтрации из перфузата происходило уменьшение его уровня в кардиотоме. В момент, когда атмосферный воздух полностью заполнял кардиотом до уровня отхождения венозной магистрали перед артериальным насосом, останавливался роликовый насос гемоконцентраторной колонки и вакуумный аспиратор. К венозной линии гемоконцентраторной колонки подсоединяется 50 мл шприц. После выполненных

соединений вновь запускался ролик для ультрафильтрационной колонки и вакуумный аспиратор. Теперь кровь без избытка жидкости направлялась в 50 мл шприц. Во время данного, заключительного, этапа контролировалось полное смещение крови из оксигенатора в 50 мл шприц, не допуская попадания в них пузырьков воздуха. После того как колонка для гемоконцентрации и ее магистрали полностью заполнялись воздухом, а перфузат был полностью перекачен в шприцы, останавливался ролик для колонки и выключался вакуумный аспиратор. В дальнейшем кровь из шприцов, с высоким содержанием эритроцитов, подтвержденным лабораторно, реинфузировалась ребенку.

### **2.3.3 Интенсивная терапия**

На этапе отделения реанимации в послеоперационном периоде всем детям обеспечивался стандартный мониторинг: ЭКГ в трех стандартных отведениях, ЧСС, АД, ЦВД, ЧД, контроль температуры тела с помощью прикроватного монитора. У всех детей выполнялись Р-ОГК, ЭХОКГ при поступлении, производилась запись и оценка ЭКГ в трех стандартных и грудных отведениях. Лабораторный контроль газового состава крови выполнялся на приборе Easy Blood Gas (Medica Corporation, США). Биохимический и общий анализ крови регулярно оценивался во всех случаях с помощью биохимического анализатора Easy Lyte (Medica Corporation, США). Главным образом оценивались: уровень и динамика лактата, рН крови, венозная сатурация, дефицит основного бикарбоната ( $\text{HCO}_3$ ) и оснований (Ве). Производился контроль уровня гемоглобина и гематокрита. Креатинин и мочевина отражали наличие или отсутствие повреждения почек. АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, фракции билирубина, альбумин и общий белок оценивались как маркеры повреждения печени. Доза внутривенного введения инотропных препаратов изменялась в зависимости от показателей внутрисердечной гемодинамики, тканевой перфузии и результатов ЭХОКГ, а также газового состава крови.

Ежечасный контроль темпа диуреза был стандартным во всех группах. ИВЛ производилась аппаратом Maquet Servo-i и Servo-u в режиме PC / SIMV с параметрами:  $\text{FiO}_2 = 0,3\text{--}0,5$ ;  $\text{Vt} = 6\text{--}8 \text{ мл/кг}$ ;  $\text{Pins} = 9\text{--}15 \text{ см вод. ст.}$ ;  $\text{Ps} = 9\text{--}15 \text{ см вод. ст.}$ ;  $\text{PEEP} = 5\text{--}8 \text{ см вод. ст.}$ ;  $\text{Ti} : \text{Te} = 1 : 2$  с постоянным контролем  $\text{etCO}_2$  (35–45 мм рт. ст.). Параметры ИВЛ устанавливались из расчета возрастных норм и индивидуальных особенностей. После экстубации в зависимости от клинического состояния ребенка применялся назальный СРАР или назальные канюли с подачей увлажненного кислорода.

## 2.4 Методология исследования

### 2.4.1 Маркеры системного воспалительного ответа

Посредством анализа динамики маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), дана оценка СВО в периоперационном периоде.

Забор материала для анализа производился в трех контрольных точках:

- первая – до индукции анестезии,
- вторая – по завершении ИК,
- третья – через 16 часов.

Соответственно, у каждого ребенка за весь период наблюдения взят материал трижды. Пронумерованные пробирки в соответствии с этапом забора материала в экстренном порядке доставлялись в лабораторию с целью получения сыворотки методом центрифугирования и последующей заморозки при 18 °С. Допускалось однократное размораживание сыворотки для проведения исследования на диагностических реактивах одного производителя и серии.

Анализ медиаторов воспаления выполнялся также в ФГБНУ НИИ «КПССЗ» Минобрнауки России.

## 2.4.2 Статистический анализ

С помощью программы BioStat Pro 5.9.8 была выполнена статистическая обработка полученных данных. Непараметрический статистический анализ выполнен на основании неправильного характера распределения количественных параметров (критерий Шапиро – Уилка,  $p < 0,05$ ) и дискретного характера данных [13]. Медиана верхнего и нижнего квартилей в виде  $Me$  ( $Q1; Q3$ ) послужила способом описания параметров. Высокая чувствительность критерия Манна–Уитни из всех непараметрических методов анализа легла в основу сравнительного статистического анализа количественных данных [13]. Таблица сопряжения  $2 \times 2$  для абсолютных показателей была применена для сравнительного анализа качественных данных.

## ГЛАВА 3

# РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## И ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

### **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 не выявлено 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 2 представлено межгрупповое сравнение всех проанализированных факторов интраоперационного периода.

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

Согласно показателям интраоперационного анализа крови, уровень гемоглобина во время ИК в исследуемой группе (ИГ) составил 87 г/л, что значимо ниже ( $p = 0,008$ ) данного показателя в контрольной группе (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 ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2 – Клинико-лабораторные показатели интраоперационного периода

Фактор	Исследуемая группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)	p
<i>Лабораторные показатели</i>			
Нв во время ИК операции <sup>#</sup> , г/л	87 [81,0 – 91,3]	92 [87,3 – 97,3]	0,008
Нct во время ИК <sup>#</sup> , %	25,5 [24 – 27]	29 [27,8 – 31]	<0,001
Нв в конце операции <sup>#</sup> , г/л	106 [101,8 – 110,3]	130,5 [104 – 125,5]	<0,001
Нct в конце операции <sup>#</sup> ,%	31,5 [30 – 33,3]	40 [38,8 – 41,5]	<0,001
Венозная сатурация крови во время ИК, %	85 [83,8 – 89]	88,5 [86 – 90]	0,26
Венозная сатурация крови в конце операции <sup>#</sup> ,%	71 [69,8 – 73]	73 [71,8 – 77]	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
<i>Показатели мониторинга</i>			
SpO <sub>2</sub> перед операцией, %	97 [90,5 – 98]	98 [95,5 – 98,5]	0,33
SpO <sub>2</sub> во время ИК, %	100 [99 – 100]	100 [99 – 100]	0,75
SpO <sub>2</sub> в конце операции <sup>#</sup> , %	99 [98 – 99]	99 [99 – 100]	0,03
rSO <sub>2</sub> перед операцией, %	65 [61,5 – 73,5]	67 [61,5 – 70,5]	0,77
rSO <sub>2</sub> во время ИК, %	83 [80,5 – 86,5]	85 [81,5 – 87]	0,4
rSO <sub>2</sub> в конце операции <sup>#</sup> , %	70,5 [69,8 – 75]	77 [74,5 – 78]	0,008
<i>Инотропные препараты</i>			
Кол-во пациентов с применением инотропных препаратов <sup>*</sup> , n (%)	4 (20)	5 (25)	0,7

<sup>#</sup> Статистически значимая межгрупповая разница (p <0,05).

<sup>\*</sup> Во всех случаях применения инотропных препаратов использовался адреналин в дозе 0,05 мкг/кг/мин.

Если говорить о таких показателях адекватности перфузии и доставки кислорода, как уровень лактата и венозная сатурация крови, то имелись некоторые различия по ним в разных периодах операции. В частности, уровень лактата не отличался по группам 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). Что касается венозной сатурации, в ходе ИК различий по ее уровню в обеих группах выявлено не было ( $p = 0,26$ ), однако в конце операции она была значимо выше в КГ ( $p = 0,23$ ).

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 различались 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 контрольной группе ( $p = 0,008$ ).

При сравнении частоты использования инотропных препаратов по группам различий с достаточным уровнем статистической значимости не выявлено ( $p = 0,7$ ) [9, 11].

### 3.2 Факторы послеоперационного периода

Характеристика послеоперационного периода представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-лабораторные показатели послеоперационного периода

Фактор	Исследуемая группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)	p
Уровень гемоглобина в 1-е сутки <sup>#</sup> , г/л	101 [98,8 – 107]	124 [113 – 127]	<0,001
Уровень гематокрита в 1-е сутки, %	30 [29 – 32]	34 [33 – 36]	<0,001
Венозная сатурация в 1-е сутки <sup>#</sup> , %	70 [68,8 – 73,3]	76,5 [73 – 80]	<0,001
Лактат крови в 1-е сутки, ммоль/л	1,2 [1,1 – 1,35]	1,2 [1,08 – 1,3]	0,67
Уровень эритроцитов <sup>#</sup> (1012 <sup>*</sup> )	3,8 [3,6 – 4,1]	4,8 [4,5 – 5]	<0,001
Уровень лейкоцитов <sup>#</sup> (109 <sup>*</sup> )	8,5 [7,9 – 11,1]	10,8 [9,3 – 12,8]	0,013
Уровень прямого билирубина в 1-е сутки после операции, мкмоль/л	2,9 [2,2 – 3,2]	3,3 [2,3 – 44]	0,29
Уровень непрямого билирубина в 1-е сутки после операции <sup>#</sup> , мкмоль/л	3,8 [2,7 – 4,9]	9,5 [4,9 – 13]	<0,001
Уровень креатинина в 1-е сутки после операции <sup>#</sup> , мкмоль/л	26,5 [19,8 – 31]	32,5 [26 – 40]	0,015
Уровень мочевины в 1-е сутки после операции <sup>#</sup> , ммоль/л	3,7 [3,1 – 4,9]	4,5 [4 – 5,5]	0,032
Дренажные потери за 1-е сутки после операции, мл/кг	6 [4,8 – 7,3]	7 [5 – 9]	0,17
Длительность нахождения в отделении реанимации <sup>**</sup> , ч	23,5 [21 – 29]	23 [21,8 – 41,5]	0,97
Длительность ИВЛ, ч	7 [6 – 8]	8 [6,8 – 9]	0,34
Пациенты с применением инотропных препаратов <sup>*</sup>	4 (20 %)	5 (25 %)	0,7

<sup>#</sup> Статистически значимая межгрупповая разница (p <0,05).

<sup>\*</sup> Во всех случаях применения инотропных препаратов использовалась комбинация адреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин милиринона в дозе 0,5 мкг/кг/мин.

<sup>\*\*</sup> Длительность ИВЛ определялась как период с момента интубации трахеи пациента до момента экстубации и перевода на самостоятельное дыхание.

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

Уровень гемоглобина, гематокрита, а также уровень эритроцитов пациентов ИГ был значимо ниже ( $p <0,001$ ), чем пациентов 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 различался. Такой показатель СВО, как количество лейкоцитов демонстрирует более высокие цифры в КГ ( $p = 0,013$ ). Показатели печеночной функции, которыми выступили фракции билирубина, не различаются у прямого билирубина, однако значимая разница в пользу КГ есть у непрямого билирубина ( $p <0,001$ ). Почечная функция оценена по уровню мочевины и креатинина, различающихся 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 [9, 11].

### **3.3 Сравнительная характеристика медиаторов воспаления**

Для определения выраженности системного воспалительного ответа использовалась качественная и количественная оценка маркеров воспаления: IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , концентрация которых исследовалась в трех контрольных точках.

### 3.3.1 Интерлейкин-1 (IL-1)

В таблице 4 отображены результаты динамики IL-1 у детей после кардиохирургической коррекции ДМЖП и ДМПП в условиях искусственного кровообращения.

Таблица 4 – Динамика IL-1 в контрольных точках

Группа	До операции	После операции	16 часов после операции
Исследуемая	2,6 [2,2 – 2,8]	2,9 [2,7 – 3,1] <sup>#,*</sup>	2,7 [2,6 – 3,1] <sup>*</sup>
Контрольная	2,6 [2,5 – 3,0]	3,3 [3,2 – 3,5] <sup>#,*</sup>	2,8 [2,7 – 3,1] <sup>*</sup>

\* Результат статистически значимо отличается от исходных значений ( $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Статистически значимая межгрупповая разница ( $p < 0,05$ ).

Анализ концентрации ИЛ-1 выявил, что ее максимум во второй контрольной точке, то есть после завершения ИК (ИГ – 2,9 нг/мл; КГ – 3,3 нг/мл) и для обеих групп, она была значимо выше ( $p < 0,001$ ) относительно начального уровня (ИГ – 2,6 нг/мл; КГ – 2,6 нг/мл). Через 16 часов после операции концентрация маркера снизилась, оставаясь при этом значимо выше начальной ( $p < 0,001$ ) (ИГ – 2,7 нг/мл; КГ – 2,8 нг/мл). Межгрупповое сравнение выявило статистически значимую разницу только во второй контрольной точке ( $p = 0,003$ ) с более высокими значениями ИЛ-1 в группе с использованием трансфузии.

Динамика IL-1 в исследуемых группах наглядно продемонстрирована на рисунках 1, 2.

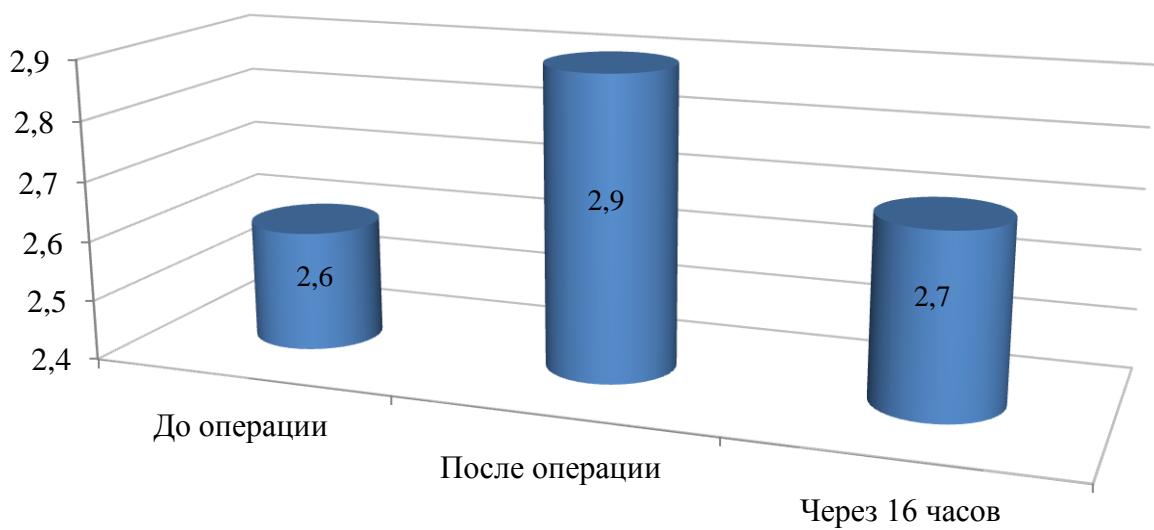


Рисунок 1 – Динамика IL-1 по контрольным точкам в исследуемой группе, нг/мл

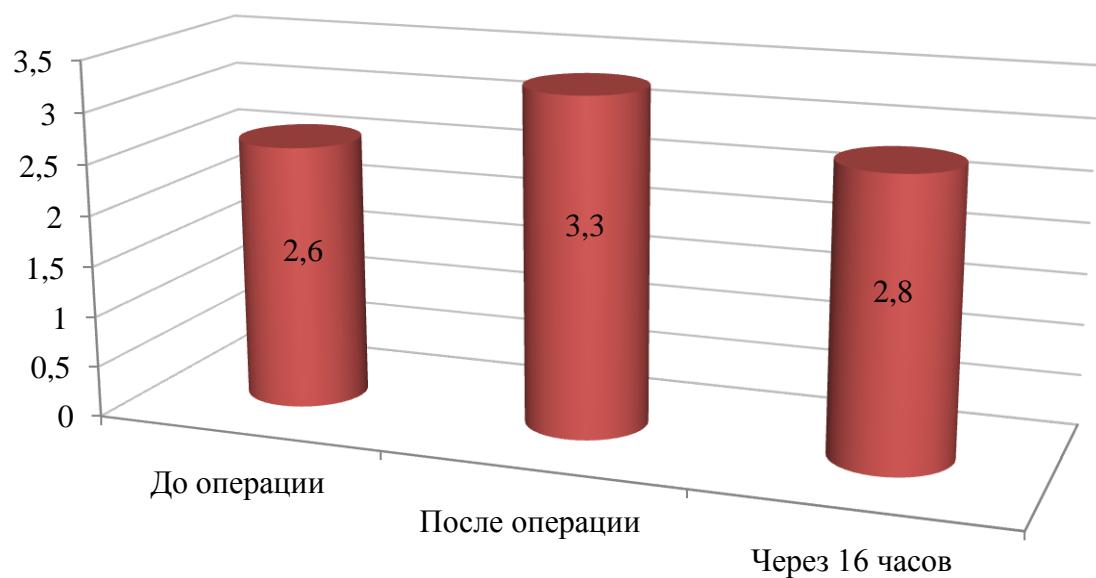


Рисунок 2 – Динамика IL-1 по контрольным точкам в контрольной группе, нг/мл

### 3.3.2 Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

В таблице 5 отображены результаты динамики ИЛ-6 у детей после кардиохирургической коррекции ДМЖП и ДМПП в условиях искусственного кровообращения.

Таблица 5 – Динамика ИЛ-6 в контрольных точках

Группа	До операции	После операции	16 часов после операции
Исследуемая	2,5 [2,4 – 2,7]	29,1 [15,5 – 40,6] <sup>*</sup>	31,6 [26,8 – 48,9] <sup>*</sup>
Контрольная	2,6 [2,4 – 5,9]	27,6 [16,9 – 48,5] <sup>*</sup>	48,9 [33,9 – 57,6] <sup>*</sup>

\* Результат статистически значимо отличается от исходных значений ( $p < 0,05$ ).

В отличие от предыдущего маркера пиковая концентрация ИЛ-6 определялась в третьей контрольной точке для обеих групп. Динамика ИЛ-6 была такова, что его содержание в крови была значимо выше для ИГ и КГ по сравнению с базовыми значениями (ИГ – 2,5 нг/мл; КГ – 2,6 нг/мл) как после завершения ИК (ИГ – 29,1 нг/мл; КГ – 27,6 нг/мл), так и наутро после операции (ИГ – 31,6 нг/мл; КГ – 48,9 нг/мл) ( $p < 0,001$ ). Разница пациентов в группах с должным уровнем статистической значимости найдена не была, однако стоит отметить наличие тенденции к ней в третьей контрольной точке ( $p = 0,087$ ).

Динамика ИЛ-6 в исследуемых группах наглядно продемонстрирована на рисунках 3, 4.

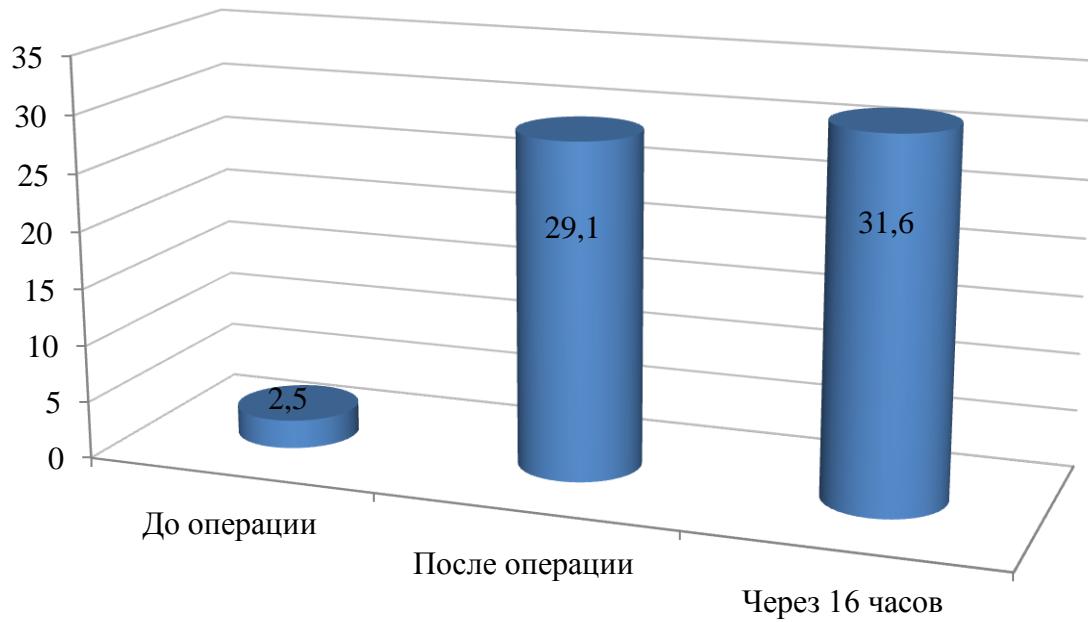


Рисунок 3 – Динамика IL-6 по контрольным точкам в исследуемой группе, нг/мл

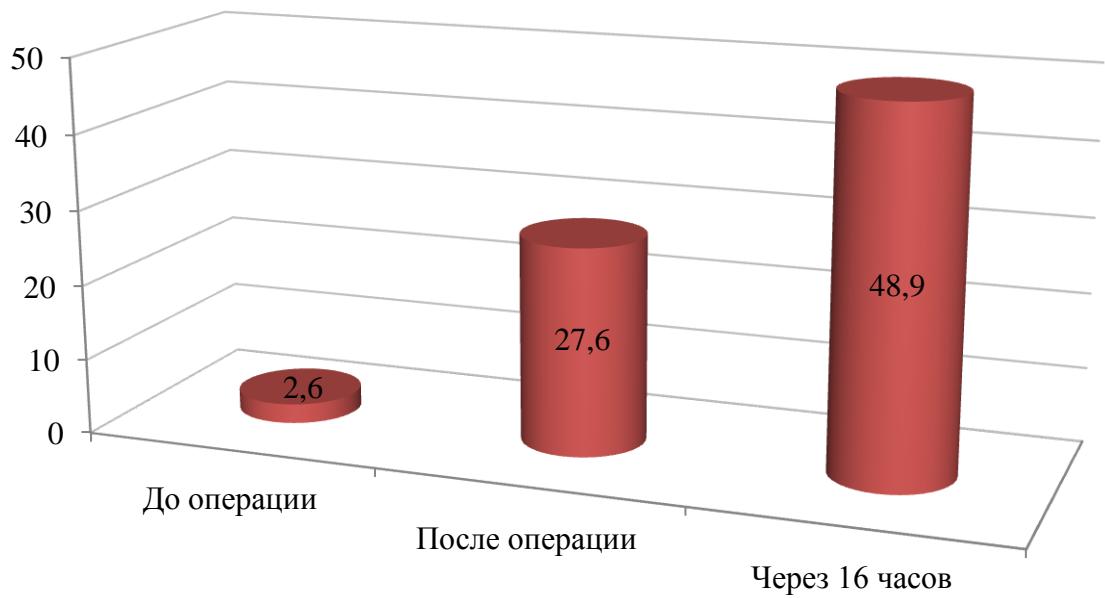


Рисунок 4 – Динамика IL-6 по контрольным точкам в контрольной группе, нг/мл

### 3.3.3 Интерлейкин-10 (IL-10)

В таблице 6 отображены результаты динамики IL-10 у детей после кардиохирургической коррекции ДМЖП и ДМПП в условиях искусственного кровообращения.

ИЛ-10 показал значимое увеличение концентрации от исходных значений (ИГ – 0,6 нг/мл; КГ – 0,6 нг/мл) в точке после завершения ИК (ИГ – 7,9 нг/мл; КГ – 8,8 нг/мл) ( $p <0,001$ ). Однако на следующие сутки в ИГ его уровень (0,7 нг/мл) уже значимо не отличался от начального ( $p = 0,49$ ) в отличие от КГ (0,8 нг/мл), где он был значимо выше ( $p = 0,006$ ). Межгрупповая разница была выявлена через 16 часов после операции – уровень ИЛ-10 статистически значимо выше в группе с трансфузией ( $p = 0,005$ ). В точке после завершения ИК имеется тенденция ( $p = 0,07$ ) к более высокому уровню маркера в ИГ без значимой разницы.

Динамика IL-10 в исследуемых группах наглядно продемонстрирована на рисунках 5, 6.

Таблица 6 – Динамика IL-10 в контрольных точках

Группа	До операции	После операции	16 часов после операции
Исследуемая	0,6 [0,6 – 0,7]	7,9 [4,5 – 12,1] <sup>*</sup>	0,7 [0,6 – 0,8] <sup>#</sup>
Контрольная	0,6 [0,6 – 0,9]	8,8 [5,6 – 38,5] <sup>*</sup>	0,8 [0,8 – 1,4] <sup>#</sup>

<sup>\*</sup> Результат статистически значимо отличается от исходных значений ( $p <0,05$ ).

<sup>#</sup> Статистически значимая межгрупповая разница ( $p <0,05$ ).

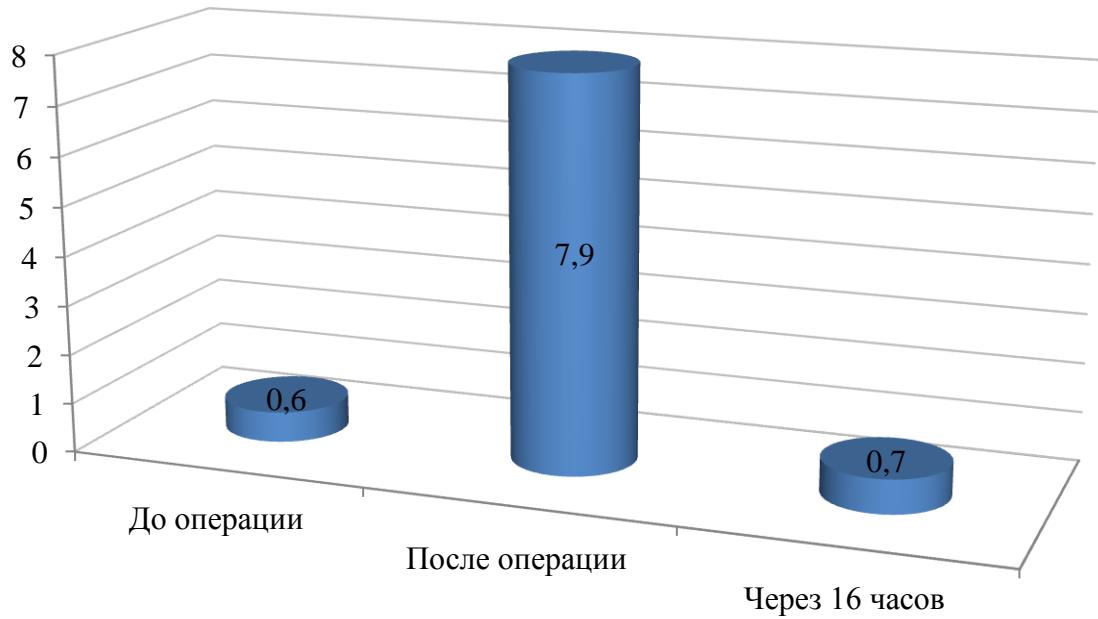


Рисунок 5 – Динамика IL-10 по контрольным точкам в исследуемой группе, нг/мл

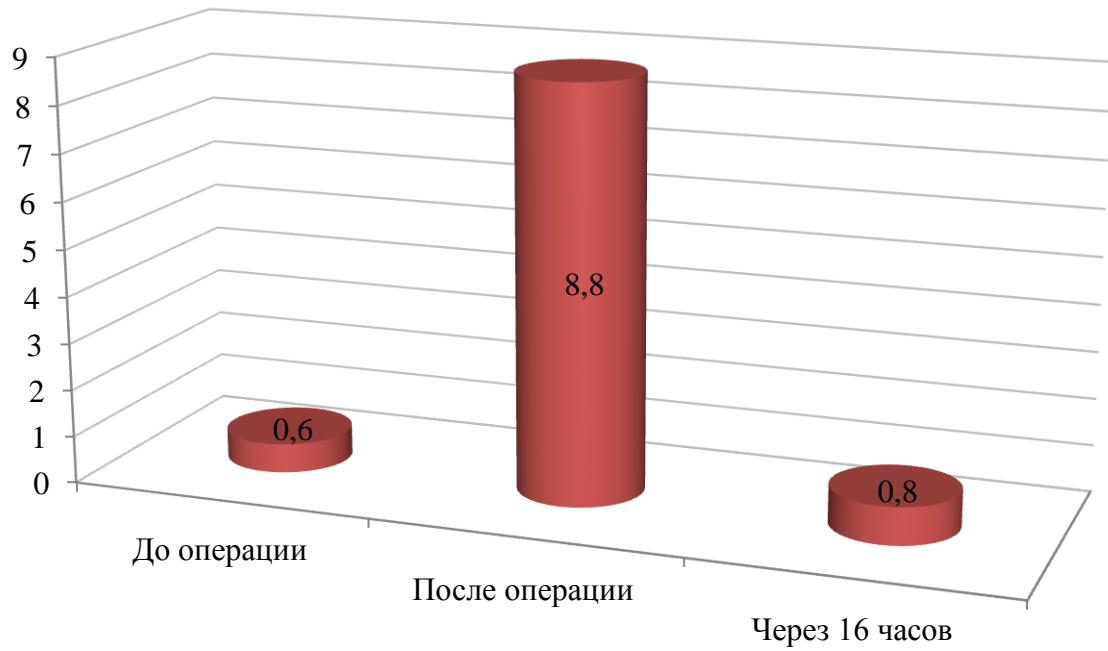


Рисунок 6 – Динамика IL-10 по контрольным точкам в контрольной группе, нг/мл

### 3.3.4 Фактор некроза опухоли – $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

В таблице 7 отображены результаты динамики TNF- $\alpha$  у детей после кардиохирургической коррекции ДМЖП и ДМПП в условиях искусственного кровообращения.

Таблица 7 – Динамика TNF- $\alpha$  в контрольных точках

Группа	До операции	После операции	16 часов после операции
Исследуемая	1,3 [1,1 – 1,5]	1,3 [1,3 – 1,8] <sup>#</sup>	1,2 [1,1 – 1,6]
Контрольная	1,2 [1,2 – 1,3]	1,81 [1,4 – 3,3] <sup>#</sup>	1,3 [1,2 – 1,9]

<sup>#</sup> Статистически значимая межгрупповая разница ( $p < 0,05$ ).

Маркер TNF- $\alpha$  не имел различий между группами пациентов при начальном измерении (ИГ – 1,3 нг/мл; КГ – 1,2 нг/мл) ( $p = 0,19$ ), и в обеих группах максимальная концентрация отмечалась во второй контрольной точке (ИГ – 1,3 нг/мл; КГ – 1,8 нг/мл), тем не менее в ИГ он не отличался значимо от исходного уровня ( $p = 0,21$ ) в отличие от КГ ( $p = 0,006$ ). Далее, в третьей контрольной точке, для ИГ значения TNF- $\alpha$  не отличались от исходного. При рассмотрении пациентов в группах сравнения можно отметить более высокий уровень TNF- $\alpha$  после завершения ИК в группе с использованием компонентов донорской крови с должным уровнем статистической значимости ( $p = 0,034$ ).

Динамика TNF- $\alpha$  в исследуемых группах наглядно продемонстрирована на рисунках 7, 8.

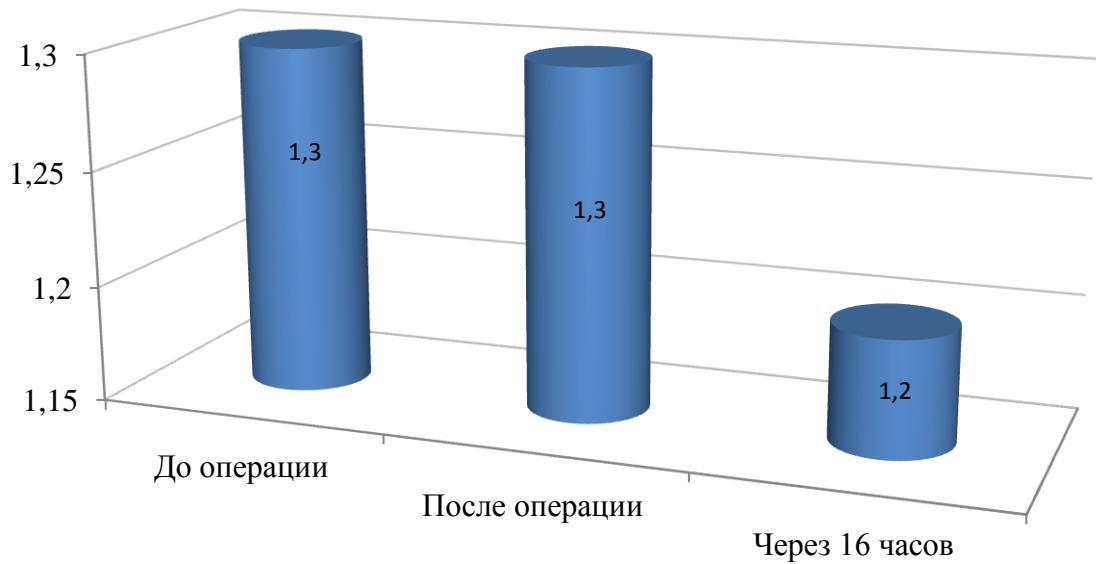


Рисунок 7 – Динамика TNF- $\alpha$  по контрольным точкам в исследуемой группе, нг/мл

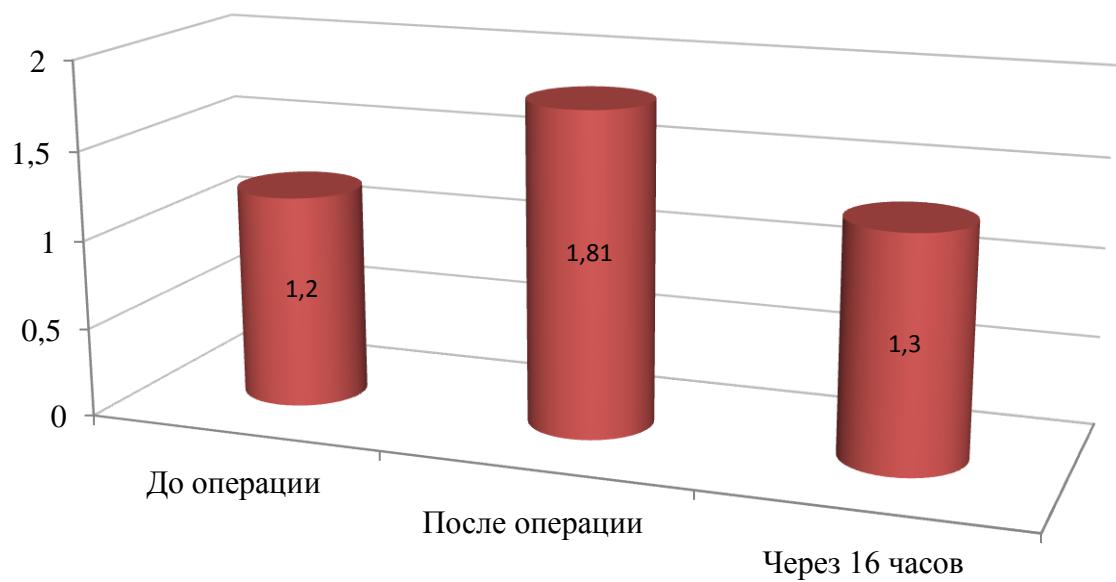


Рисунок 8 – Динамика TNF- $\alpha$  по контрольным точкам в контрольной группе, нг/мл

### 3.3.5 Маркер почечного повреждения (NGAL)

В таблице 8 отображены результаты динамики NGAL у детей после кардиохирургической коррекции ДМЖП и ДМПП в условиях искусственного кровообращения.

Таблица 8 – динамика NGAL в контрольных точках

Группа	До операции	16 часов после операции
Исследуемая	49,2 [24,3 – 100,1]	87,3 [41,3 – 159,1]
Контрольная	46 [34,6 – 99,0]	74,5 [49,5 – 136,2]

Уровень NGAL не различался у пациентов в группах перед операцией (49,2 нг/мл [24,3–100,1] – для ИГ, 46 нг/мл [34,6–99,0] – для КГ) и через 16 часов после нее (87,3 нг/мл [41,3–159,1] – для ИГ и 74,5 нг/мл [49,5–136,2] – для КГ). Повышение уровня NGAL на следующие сутки после операции относительно начального уровня было статистически значимо как для ИГ ( $p = 0,04$ ), так и для КГ ( $p = 0,049$ ). По дренажным потерям, длительности ИВЛ и пребывания в отделении реанимации, частоте применения инотропных препаратов пациенты в группах статистически значимо не различались.

Динамика NGAL в исследуемых группах наглядно продемонстрирована на рисунках 9, 10.

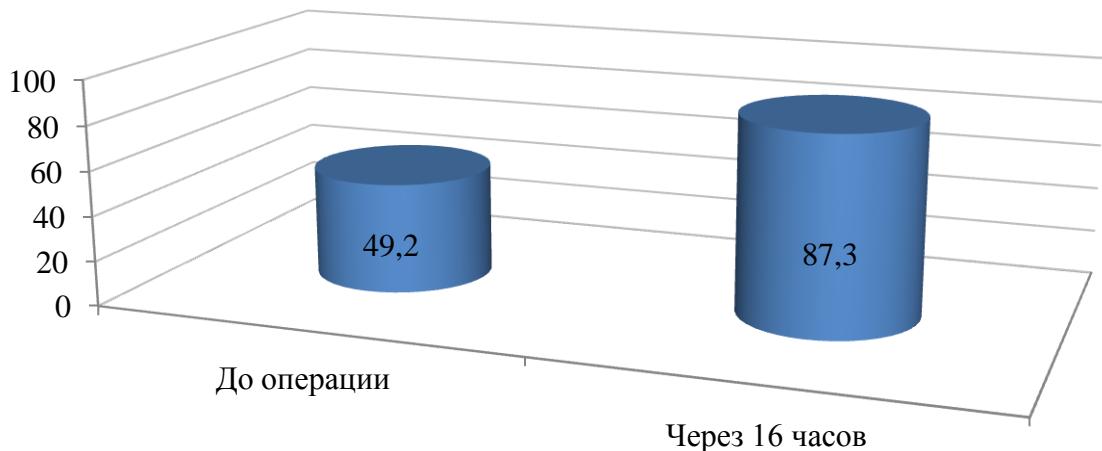


Рисунок 9 – Динамика NGAL по контрольным точкам в исследуемой группе, нг/мл

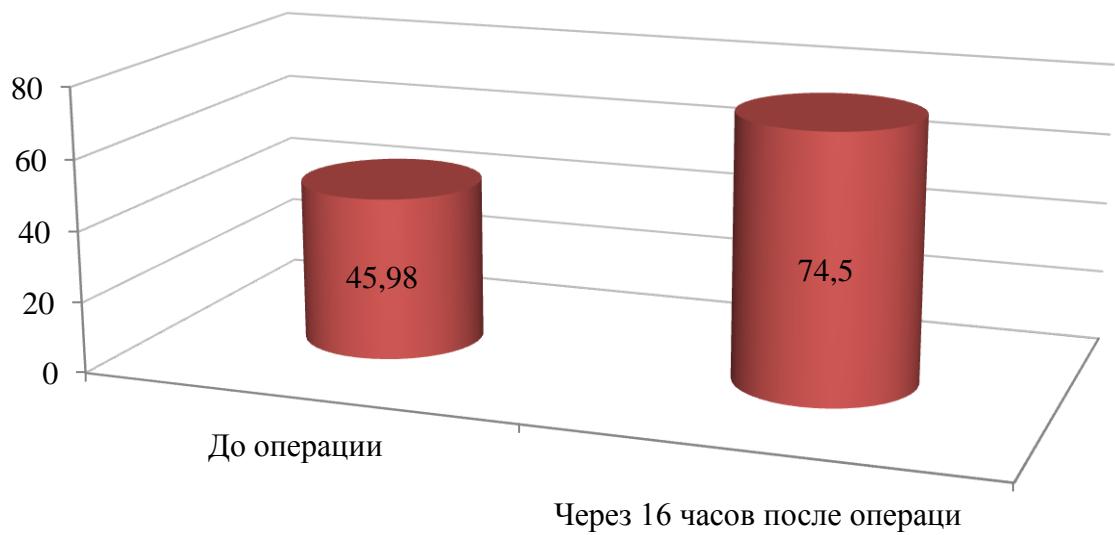


Рисунок 10 – Динамика NGAL по контрольным точкам в контрольной группе, нг/мл

### 3.3.6 Маркеры церебрального повреждения

Анализ концентрации белка S100 $\beta$  на различных этапах исследования установил, что пик его концентрации (ИГ – 522,1 нг/мл; КГ – 947,7 нг/мл) отмечался после завершения ИК. При этом его концентрация через 16 часов после оперативного вмешательства была статистически значимо ниже (ИГ – 167 нг/мл; КГ – 207,7 нг/мл), чем перед началом операции (ИГ – 185,3 нг/мл; КГ – 244,2 нг/мл). Анализ межгрупповой разницы выявил различия только на этапе после завершения ИК. Максимальная концентрация NSE у детей обеих групп отмечена сразу же после завершения ИК (ИГ – 30,51 нг/мл; КГ – 44,92 нг/мл) со снижением через 16 часов после операции, при этом она оставалась статистически значимо более высокой (ИГ – 19,85 нг/мл; КГ – 24,15 нг/мл) относительно начального уровня (ИГ – 16,57 нг/мл; КГ – 14,51 нг/мл). Статистический анализ выявил различия между группами с большей концентрацией маркера у пациентов КГ.

Динамика GFAP по контрольным точкам похожа на динамику предыдущих маркеров. Так, после завершения ИК у пациентов обеих групп его концентрация была максимальной (ИГ – 0,1172 нг/мл; КГ – 0,1238 нг/мл), однако осталась повышенной относительно начального уровня через 16 часов после вмешательства только у детей группы с трансфузией (ИГ – 0,11 нг/мл; КГ – 0,1212 нг/мл). Статистически значимые различия между группами характерны для второй и третьей контрольных точек [9].

## 3.4 Системный воспалительный ответ в послеоперационном периоде

С точки зрения развития СВО представляет интерес то, что в группе с применением трансфузии количество лейкоцитов в крови как одного из показателей воспаления на 1-е послеоперационные сутки было значимо выше. В дальнейшем при изучении специфических маркёров СВО данная тенденция становится понятной – три из четырех использованных нами маркёров (IL-1, IL-

10 и TNF- $\alpha$ ) показали более высокую концентрацию в группе с применением компонентов донорской крови сразу же после завершения ИК. При этом IL-10 был значимо выше среди этих пациентов и через 16 часов после операции. Такая взаимосвязь с трансфузией имеет свое объяснение: любой компонент донорской крови является чужеродным агентом для иммунной системы пациента и повышенный уровень воспалительный реакции на него вполне логичен, что показано во многих современных работах [9, 34, 79].

Динамику маркеров СВО можно наглядно наблюдать в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика маркеров системного воспалительного ответа, пг/мл

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p-уровень
IL-1b до операции	2,6 [2,2 – 2,8]	2,6 [2,5 – 3,0]	0,16
IL-1b после операции	2,9 [2,7 – 3,1] <sup>#</sup>	3,3 [3,2 – 3,5] <sup>#</sup>	0,003
IL-1b через 16 часов	2,7 [2,6 – 3,1] <sup>*</sup>	2,8 [2,7 – 3,1]	0,46
IL-6 до операции	2,5 [2,4 – 2,7]	2,6 [2,4 – 5,9]	0,21
IL-6 после операции	29,1 [15,5 – 40,6]	27,6 [16,9 – 48,5]	0,18
IL-6 через 16 часов	31,6 [26,8 – 48,9]	48,9 [33,9 – 57,6]	0,087
IL-10 до операции	0,6 [0,6 – 0,7]	0,6 [0,6 – 0,9]	0,39
IL-10 после операции	7,9 [4,5 – 12,1]	8,8 [5,6 – 38,5]	0,07
IL-10 через 16 часов	0,7 [0,6 – 0,8] <sup>#</sup>	0,8 [0,8 – 1,4] <sup>#</sup>	0,005
TNF- $\alpha$ до операции	1,3 [1,1 – 1,5]	1,2 [1,2 – 1,3]	0,19
TNF- $\alpha$ после операции	1,3 [1,3 – 1,8] <sup>#</sup>	1,81 [1,4 – 3,3] <sup>#</sup>	0,034
TNF- $\alpha$ через 16 часов	1,2 [1,1 – 1,6]	1,3 [1,2 – 1,9]	0,1

\* Результат статистически значимо отличается от исходных значений (p <0,05).

<sup>#</sup> Статистически значимая межгрупповая разница (p <0,05).

## 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 емкости крови выполнялась по уровню гемоглобина и гематокрита. Эти показатели значимо различались 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. При этом отсутствие эритроцитарной массы в контуре ИК у ИГ в сочетании с неизбежной гемодилюзией и кровопотерей могло привести к снижению кислородной емкости крови и последующему нарушению кислородного статуса тканей. Возникшая таким образом гипоксия для организма опасна не только непосредственным повреждающим воздействием, но и как фактор инициации СВО [92]. По этой причине крайне важной является оценка доставки кислорода тканям.

Среди лабораторных методов диагностики, исследованных нами, индикатором наличия гипоксии являлась сатурация венозной крови ( $SvO_2$ ) и уровень лактата, который не различался 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  $SvO_2$  на этапе ИК значимо не отличается, что, вероятно, можно объяснить парциальным напряжением кислорода в артериальной крови, которое во время ИК выше, чем при остальных этапах операции. Однако в конце операции в ИГ статистически значимо ниже был  $SvO_2$  – 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  $SvO_2$ , по данным литературы, считается не менее 70% [25], однако при некоторых заболеваниях, как, например, ХСН или представленные в данной работе ВПС, венозная сатурация может считаться нормальной до 65%, что обусловлено повышенной экстракцией кислорода в связи с гипоксемией, к которой адаптированы такие дети [108].

Среди инструментальных показателей безопасности течения анестезиологического обеспечения достоверным методом оценки сатурации является пульсоксиметрия и нормой считается ее показатель более 90% [100]. В обеих группах на всех этапах операции значения пульсоксиметрии находились в границах референсных значений, при межгрупповом сравнении значимых различий не зафиксировано. Что касается оценки кислородного статуса головного мозга, литературные данные говорят о том, что надежным методом мониторинга церебральной гипоксии является инвазивное измерение сатурации в луковице яремной вены ( $SpjO_2$ ) и его показатели, выходящие за рамки нормальных, четко ассоциированы с неблагоприятным неврологическим исходом, в том числе, когнитивной дисфункцией [143, 146]. Однако, несмотря на имеющиеся данные о применении данной технологии в педиатрической практике [147], это в большей степени касается детей в возрасте от семи 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 ( $rSO_2$ ), которая и не была использована в нашем исследовании. Многочисленные исследования по его применению подтверждают его

эффективность в кардиохирургической практике для выявления церебральной ишемии [148, 151]. Установить норму показателей  $rSO_2$  для детей с некорректированными ВПС сложно, так как гемодинамика порока строго индивидуальна и межгрупповое сравнение по этому показателю перед началом операции не выявило значимых различий – 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  $rSO_2$ , 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 [60], но приводятся данные, ставящие более строгие границы безопасного предела – 10 % [43]. Необходимо отметить, что ни у одного из пациентов церебральная оксигенация не снижалась по сравнению с дооперационным уровнем. Более того, на этапе ИК она не различалась 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  $rSO_2$  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 различие логично, учитывая более низкую кислородную емкость крови в ИГ. Но важно то, что даже в группе с более низкими показателями  $rSO_2$  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 допамина для профилактики сердечной недостаточности. Препараты применялись в начальных терапевтических дозировках по показаниям, частота их использования не различалась по группам.

## 4.2 Сравнительная характеристика факторов послеоперационного периода

Анализ лабораторных показателей, которые являются отражением кислородной емкости крови, демонстрировал данные, похожие на показатели интраоперационного периода. 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 так же, 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 данного утверждения говорит и содержание эритроцитов в крови по группам. Для ИГ оно составило  $3,8 \times 10^{12}$  [3,6 – 4,1], а для КГ –  $4,8 \times 10^{12}$  [4,5 – 5] ( $p < 0,001$ ). Поэтому вопрос оценки безопасности отказа от донорской крови все так же 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, статистически подтвержденном 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 являлась концентрация лейкоцитов в крови, в первую очередь как зеркало интенсивности развития СВО [88], который, как уже было указано ранее, лежит в основе нейровоспаления и церебрального повреждения [30, 79, 167]. 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  $8,5 \times 10^9$  [7,9 – 11,1]. В свою очередь в группе (КГ), где в объем прайма входили компоненты донорской крови, медианная концентрация лейкоцитов в крови была равна  $10,8 \times 10^9$  [9,3 – 12,8] ( $p = 0,013$ ). Разумеется, требуется больший объем исследований и набор различных маркёров СВО, чтобы полноценно оценить его выраженность и взаимосвязь с трансфузией, что 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. Так, 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 без использования компонентов донорской крови 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, можно сделать предположение, что он обусловлен гемолизом в 1-е сутки донорских эритроцитов [125]. 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-е 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 различий, 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 различалась и составила 23,5 часа [21 – 29] и 23 часа [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. Она составляла 7 часов [6–8] для ИГ и 8 часов [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.

Что касается 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 различается вне зависимости от применения интраоперационной трансфузии [9].

#### **4.3 Сравнительная характеристика медиаторов воспаления**

В мировой литературе известно большое количество различных по своему механизму медиаторов воспаления. Из большого спектра вариантов были выбраны наиболее описательные и подходящие для задач исследования медиаторы воспаления: IL-1, IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ .

IL-1 – представляет собой большое семейство воспалительных агентов. IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  являются мощными провоспалительными медиаторами и определяют собирательное понятие IL-1. Данный интерлейкин обладает широкой биологической активностью в иммунитете и воспалении, экспрессируется клетками в виде цитозольных проформ, которые требуют расщепления для секреции их активных форм. Созревание и секреция IL-1 опосредуется воспалительными каспазами в сигнальных комплексах инфламмасомы. Передача сигналов инфламмасомой часто вызывает пироптоз – форму запрограммированного разрушения клетки, что способствует пассивному высвобождению аларминов и IL-1 $\alpha$ , таким образом формируя мощную воспалительную реакцию [44, 114].

Увеличение концентрации IL-1 в крови после операций на сердце у детей в условиях искусственного кровообращения связывается с развитием СВО, способствует увеличению среднего давления в легочной артерии, пролонгирует ИВЛ и время пребывания пациента в палате интенсивной терапии [137]. В современной литературе отмечается дефицит актуальных данных в вопросе изучения СВО у детей, а именно влияния трансфузии компонентов крови на динамику медиаторов воспаления, их концентрации и развития органной дисфункции как итога. В нашей работе анализ концентрации ИЛ-1 выявил, что её максимум во второй контрольной точке, то есть после завершения ИК (ИГ – 2,86 нг/мл; КГ – 3,3 нг/мл), и для обеих групп она была значимо выше ( $p < 0,001$ ) относительно начального уровня (ИГ – 2,57 нг/мл; КГ – 2,58 нг/мл). Через 16 часов после операции концентрация маркера снизилась, оставаясь при этом значимо выше начальной (ИГ – 2,72 нг/мл; КГ – 2,82 нг/мл) ( $p < 0,001$ ). Межгрупповое сравнение выявило статистически значимую разницу только второй контрольной точке ( $p = 0,003$ ) с более высокими значениями ИЛ-1 в группе с использованием трансфузии.

Трансфузия компонентов донорской крови у взрослых пациентов, оперированных на сердце, являлась дозозависимой причиной увеличения концентрации в крови IL-1 в точке после завершения искусственного кровообращения и развития трансфузия-ассоциированного повреждения легочной

ткани (Transfusion Related Acuted Lung Injury – TRALI). Наряду с чем развивались нарушения коагуляционного звена гемостаза, активация свертывания и ингибирования фибринолиза [66].

Суммируя информацию о патофизиологическом влиянии IL-1, приводящего к развитию воспаления как ответа на контакт крови с неэндотелизированной поверхностью экстракорпорального контура, в сочетании с применением компонентов донорской крови, а также отсутствия различий внутри исследуемых групп, можно заключить, что именно трансфузия донорской крови является триггерным фактором СВО.

В нашем исследовании была изучена динамика концентраций IL-6.

Следует отметить, что IL-6 – это плейотропный воспалительный цитокин, продуцируемый различными тканями и клетками организма, такими как адипоциты, лейкоциты и эндотелий. В кардиологии этот цитокин является надежным маркером сердечной дисфункции, развития фибрилляции предсердий, рецидивов миокарда и атеросклеротических процессов.

Осуществление своих биологических функций IL-6 реализует через два пути:

- через связанный с мембраной рецептор IL-6 (IL-6R), который отвечает за противовоспалительные процессы. Это классический путь;
- транссигнальным путем через растворимый рецептор IL-6R (SIL-6R), который участвует в провоспалительных процессах [172, 182].

Ряд исследований подтверждают почечную дисфункцию у детей, после операции на сердце как одного из множества повреждающих механизмов СВО после ИК на фоне высокого содержания IL-6 в крови [98]. В отличие от предыдущего маркёра пиковая концентрация ИЛ-6 определялась в третьей контрольной точке для обеих групп. Динамика ИЛ-6 была такова, что его содержание в крови было значимо выше для ИГ и КГ по сравнению с базовыми значениями (ИГ – 2,47 нг/мл; КГ – 2,64 нг/мл) как после завершения ИК (ИГ – 29,1 нг/мл; КГ – 27,58 нг/мл), так и наутро после операции (ИГ – 31,56 нг/мл; КГ – 48,91 нг/мл) ( $p < 0,001$ ).

Разница показателей пациентов в группах с должным уровнем статистической значимости найдена не была, однако стоит тенденцию к ней в третьей контрольной точке ( $p = 0,087$ ). На наш взгляд, недостаточная статистическая значимость в третьей контрольной точке обусловлена объемом выборки. Однако тенденция к статистической значимости позволяет сделать вывод о более выраженным СВО в КГ наутро после операции. Данное предположение является основанием для продолжения исследования с целью увеличения объема выборки и его подтверждения.

IL-10 представляет собой медиатор иммуносупрессии. Являясь противовоспалительным агентом, он инициирует регуляцию избыточного воспалительного ответа. Таким образом, повышенное образование IL-10 в крови приводит к развитию паралича врожденного иммунитета. Повышенная экспрессия мРНК IL-10 является предшествующим механизмом задолго до его увеличения в крови. Данный механизм формирует основу для вторичного инфицирования детей оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения [93, 178]. Полученные результаты в нашей работе подтверждают эти исследования, а также позволяют нам заключить о повышенном риске вторичного инфицирования детей, подвергнутых операции на открытом сердце в условиях ИК с использованием компонентов донорской крови, на фоне угнетения моноцитарной функции. ИЛ-10 показал значимое увеличение концентрации от исходных значений (ИГ – 0,62 нг/мл; КГ – 0,62 нг/мл) в точке после завершения ИК (ИГ – 7,92 нг/мл; КГ – 8,78 нг/мл) ( $p < 0,001$ ).

Однако на следующие сутки в ИГ его уровень (0,69 нг/мл) уже значимо не отличался от начального ( $p = 0,49$ ) в отличие от КГ (0,8 нг/мл), где он был значимо выше ( $p = 0,006$ ). Межгрупповая разница была выявлена через 16 часов после операции – уровень ИЛ-10 статистически значимо выше в группе с трансфузией ( $p = 0,005$ ). В точке после завершения ИК имеется тенденция ( $p = 0,07$ ) к более высокому уровню маркера в КГ без значимой разницы. Результаты исследования в отношении IL-10 достоверно доказывают преимущества отказа от компонентов донорской крови во время ИК у детей с ВПС.

Большое количество исследований было посвящено вопросу развития воспаления после контакта крови с неэндотелизованным контуром ИК. Появление в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов достоверно предсказывает различные грозные осложнения в послеоперационном периоде, такие как синдром капиллярной утечки, инфекция, полиорганская недостаточность [42, 68, 103, 166, 176, 179]. Однако вопрос иммунодепрессии после искусственного кровообращения у детей остается мало изученным и актуальным. Наше исследование позволяет сделать научный вклад в изучение этого вопроса, демонстрируя объективные, статистически значимые данные.

Заключительным маркером СВО в нашем исследовании послужил TNF- $\alpha$ .

Основным источником продукции TNF- $\alpha$  являются активированные макрофаги, но наряду с ними многие другие типы клеток, такие как нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, CD4+лимфоциты, NK-клетки и нейроны, производят TNF- $\alpha$  [175]. TNF- $\alpha$  как воспалительный цитокин играет важную роль в росте или гибели клеток, образовании опухолей, реакции на стресс, а также в иммунном ответе [130]. Важно отметить что TNF- $\alpha$  как провоспалительный цитокин может играть решающую роль в воспалительной реакции, вторичной по отношению к хирургической операции, инфекции или ишемико-реперфузионному повреждению [62].

Есть исследования, подтверждающие важную роль TNF- $\alpha$  в развитии сепсиса и таких тяжелых осложнений после операций на сердце, как синдром капиллярной утечки и полиорганская недостаточность [61]. В литературе встречаются исследования детей с ВПС, направленные на изучение динамики цитокинов после операций с ИК. Однако исследований, направленных на изучение влияния трансфузии компонентов донорской крови на динамику цитокинов и развитие СВО, нет.

В наших результатах TNF- $\alpha$  не имел различий между группами пациентов при начальном измерении (ИГ – 1,29 нг/мл; КГ – 1,21 нг/мл) ( $p = 0,19$ ), и в обеих группах максимальная концентрация отмечалась во второй контрольной точке (ИГ – 1,33 нг/мл; КГ – 1,81 нг/мл), тем не менее в ИГ он не отличался значимо от

исходного уровня ( $p = 0,21$ ) в отличие от КГ ( $p = 0,006$ ). Далее, в третьей контрольной точке у ИГ значения TNF- $\alpha$  не отличались от исходного. При рассмотрении пациентов в группах сравнения можно отметить более высокий уровень TNF- $\alpha$  после завершения ИК в группе с использованием компонентов донорской крови с должным уровнем статистической значимости ( $p = 0,034$ ). В условиях отсутствия межгрупповых различий более высокий уровень TNF- $\alpha$  после завершения ИК в КГ можно определить как закономерный итог применения компонентов донорской крови.

Анализ полученных результатов и изученных источников литературы позволяет сделать заключение о более выраженному повреждающем воздействии ИК у детей с применением компонентов донорской крови за счет СВО. Выраженность СВО сразу же после завершения ИК была выше в связи с достоверным увеличением концентрации в крови трех из четырех исследованных медиаторов воспаления (IL-1, IL-10 и TNF- $\alpha$ ). Количество лейкоцитов как одного из маркеров СВО было достоверно выше в 1-е сутки после операции в группе с применением компонентов донорской крови. Выраженность СВО оценивалась на основании концентрации, динамики цитокинов и лейкоцитов. Других повреждающих факторов и органной дисфункции у детей в нашем исследовании выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы наблюдаем огромный скачок в развитии как технологий, так и методологии выполнения операций на открытом сердце у детей в условиях ИК за последние десятилетия. Появилась возможность пользоваться самыми маленькими оксигенаторами, устройствами контроля температуры тела и медицинскими препаратами, действие которых направлено на снижение агрессивного воздействия процедуры ИК. Разработаны различные варианты биосовместимых покрытий внутренних неэндотелизированных поверхностей экстракорпорального контура, направленных на уменьшение последствий контакта с ними крови пациентов. Так же, годами совершенствовалась и достигла выдающихся результатов хирургическая техника, в результате чего появилась возможность в разы снизить время, затраченное на этап операции в условиях ИК, как ключевой фактор на пути к ограничению органного повреждения.

Но, несмотря на все достижения, проблема СВО у детей после операции на сердце по-прежнему актуальна и является причиной грозных и даже летальных осложнений. Многочисленные исследования демонстрируют прямую связь ИК с развитием СВО и полиорганной дисфункции в послеоперационном периоде у детей. Различные стратегии и подходы, направленные на снижение выраженности СВО, не оказывают значимого действия.

Задачей нашего исследования стало изучение вклада в развитие СВО трансфузии компонентов донорской крови во время ИК у детей. На настоящий момент применение трансфузии у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения, определяется как вынужденная необходимость с целью предотвращения предполагаемой гемодииллюции. Этому есть известные анатомические предпосылки: дети имеют самое высокое соотношение площади поверхности тела к массе. Трансфузия крови, по сути, является транспланацией чужеродной ткани, совпадение по системе АВ0 является обязательным условием для предотвращения гемолиза, но абсолютно

не исключает активацию врожденного иммунитета и продуцирование провоспалительных цитокинов.

Существует большое количество исследований по изучению негативного влияния трансфузии, демонстрирующих развитие таких негативных последствий, как СВО, трансфузия-ассоциированное повреждение легких, почечная недостаточность, инфицирование, формирование антител к поверхностным белкам эритроцитов и плазмы. Таким образом, сочетание патологического воздействия ИК и трансфузии несет в себе угрозу органического повреждения как результат более выраженного СВО у детей.

Разделив пациентов на две группы, в которых не было различий, мы обеспечили и доказали безопасность метода для ИГ, где трансфузия компонентов донорской крови во время ИК не проводилась. Не было отмечено никаких значимых отличий с показателями пациентов КГ в таких ключевых точках мониторинга безопасности проведения ИК, как  $\text{SpO}_2$ , NIRS, Hb, Hct,  $\text{SvO}_2$ , уровень лактата. Методика проведения ИК, что было важно, в двух группах была абсолютно одинаковой и различалась только на моменте добавления компонентов донорской крови или его отсутствия.

Мы провели оценку динамики наиболее распространенных и прогностически значимых медиаторов воспаления: IL-1, IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  в трех контрольных точках у двух исследуемых групп. Воспалительные цитокины лежат в основе формирования СВО, определяют его развитие и выраженность, а также составляют фундаментальные механизмы защиты организма хозяина в системе врожденного иммунитета. Полученные результаты демонстрируют значимое увеличение концентрации трех из четырех исследуемых медиаторов воспаления – IL-1, 10 и TNF- $\alpha$  в КГ сразу после завершения ИК. Также в КГ измерение показало, что уровень лейкоцитов как одного из факторов СВО увеличен. Результаты, полученные по итогу статистического анализа, позволяют заключить о более выраженном СВО в послеоперационном периоде у детей с ВПС, оперированных в условиях ИК с использованием компонентов донорской крови.

Многочисленные данные литературы, изучающие СВО после ИК у детей с ВПС, отразили только случаи с использованием компонентов донорской крови. Единичные сообщения о проведении перфузии у детей без крови описывались как вынужденное отхождение от общепризнанных норм в ситуации, когда религиозные убеждения родителей исключали возможность трансфузии даже в случае угрозы жизни новорожденного ребенка. В этих сообщениях не описывалось каких-либо повреждающих воздействий выбранного подхода и выраженности СВО, несмотря на указанные низкие уровни Hb и Hct во время процедуры искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде. Таким образом, мы соединили опыт проведения ИК без использования компонентов донорской крови у детей, доказали его безопасность и эффективность в борьбе за снижение выраженности СВО. Доказана прямая связь между использованием компонентов донорской крови во время ИК у детей и выраженностью СВО.

Становится очевидным, возможным и необходимым рутинное использование метода отказа от использования компонентов донорской крови у детей во время ИК как способа профилактики развития органной дисфункции вследствие менее выраженного СВО. Данное исследование в вопросе изучения СВО после оперативного лечения у детей с ВПС не имеет аналогов в современной литературе. В нашем институте мы приняли внутренний алгоритм, позволяющий практически каждому ребенку выполнять операции на открытом сердце в условиях ИК без компонентов донорской крови.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана оригинальная методика искусственного кровообращения без применения компонентов донорской крови у детей при коррекции врожденных пороков сердца, основанная на вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура с реинфузией аллогенной крови.

2. Установлено, что во время искусственного кровообращения в группе со стандартным перфузиологическим подходом и без применения компонентов донорской крови, несмотря на статистически значимые различия концентраций гемоглобина (ИГ – 87 г/л; КГ – 92 г/л,  $p = 0,008$ ), концентрация лактата (ИГ – 1,5 ммоль/л; КГ – 1,5 ммоль/л,  $p = 0,87$ ), значения венозной сатурации (ИГ – 85,0 %; КГ – 88,5 %,  $p = 0,008$ ) и NIRS (ИГ – 83 %; КГ – 85 %,  $p = 0,40$ ) достоверно не различались и находились в пределах физиологического диапазона, что свидетельствует об отсутствии нарушений доставки и потребления кислорода при применении методики перфузии без использования компонентов донорской крови. Это позволяет судить о безопасности разработанной методики.

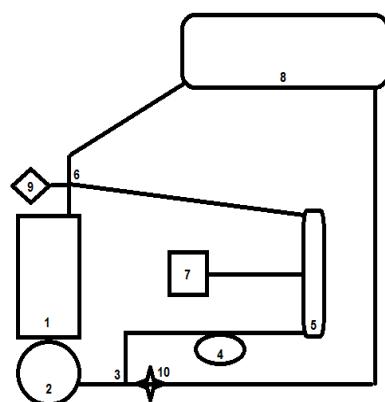
3. В динамике в группе со стандартным перфузиологическим подходом по сравнению с группой без применения компонентов донорской крови выявлены достоверно более высокие концентрации лейкоцитов (в третьей контрольной точке – ИГ –  $8,5 \times 10^9$ ; КГ –  $10,8 \times 10^9$ ,  $p = 0,013$ ), IL-1 (во второй контрольной точке – ИГ – 2,9 нг/мл; КГ – 3,3 нг/мл,  $p = 0,003$ ), IL-10 (ИГ – 0,7 нг/мл; КГ – 0,8 нг/мл,  $p = 0,005$  – в третьей контрольной точке), ТНА-а (во второй контрольной точке – ИГ – 1,3 нг/мл, КГ – 1,81 нг/мл,  $p = 0,034$ ), отмечалась тенденция к повышению IL-6 (в третьей контрольной точке ИГ – 31,6 нг/мл, КГ – 48,9 нг/мл,  $p = 0,087$ ). Что свидетельствует о более выраженной системной воспалительной реакции.

4. Установлено, что в группе со стандартным перфузиологическим подходом по сравнению с группой без применения компонентов донорской крови отмечаются статистически достоверно более высокие значения нейропротективных маркеров: S100 $\beta$  (ИГ – 522,1 нг/л; КГ – 947,7 нг/л,  $p < 0,001$  – во

второй контрольной точке), NSE (ИГ – 30,51 нг/л; КГ – 44,92 нг/л,  $p = 0,007$  – во второй контрольной точке), GFAP (ИГ – 0,1172 нг/мл; КГ – 0,1238 нг/мл,  $p = 0,004$  – во второй контрольной точке), что свидетельствует о влиянии компонентов донорской крови на церебральное повреждения. И несмотря на отсутствие достоверного повышения уровня NGAL в 1-е сутки послеоперационного периода (ИГ – 87,3 нг/мл КГ – 74,5 нг/мл,  $p = 0,46$ ), концентрация креатинина (ИГ – 26,5 ммоль/мл КГ – 32,5 ммоль/мл,  $p = 0,015$ ) была достоверно выше в группе с применением компонентов донорской крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методика искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови заключается в модификации ЭК по схеме, представленной на рисунке 11.



1. Венозный резервуар.
2. Оксигенатор.
3. Шунт от артериальной линии оксигенатора к приносящей магистрали колонки для ультрафильтрации.
4. Роликовый насос приносящей магистрали колонки для ультрафильтрации.
5. Колонка для ультрафильтрации.
6. Трех ходовой кран соединяющий отводящую магистраль колонки для ультрафильтрации с венозной линией кардиотома и шприцем для забора крови.
7. Вакуумный отсос и линия для удаления ультрафильтрата.
8. Пациент.
9. Шприц для забора крови.
10. Место для наложения зажима на артериальную магистраль.

Рисунок 11 – Вакуумная ультрафильтрация перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови

2. Для проведения искусственного кровообращения без донорской крови у детей с септальными ВПС рекомендуется максимально возможно уменьшать как длину магистралей экстракорпорального контура, так и объем первичного заполнения.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективным является направление, где для дальнейшего изучения тематики отказа от трансфузии в исследуемые группы войдут пациенты с другими типами ВПС. Представляет интерес дальнейший анализ различных факторов периоперационного периода, приводящих к развитию системного воспаления. Кроме того, необходима разработка новых методов минимизации кровопотери, а также разработка алгоритмов периоперационного ведения подобной группы пациентов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АТФ – аденоинтрифосфат

ВПС – врождённый порок сердца

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ИГ – исследуемая группа

ИК – искусственное кровообращение

ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение

КГ – контрольная группа

КЦС – кислотно-щелочное состояние

ОПЗ – объем первичного заполнения

СВО – системный воспалительный ответ

СЗП – свежезамороженная плазма

ЦВД – центральное венозное давление

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭК – экстракорпоральный контур

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранные оксигенация

ЭХОКГ – эхокардиография

СARS – компенсаторный противовоспалительный ответ

GFAP – глиальный фибрillлярный кислый белок

IL-1 – интерлейкин-1

IL-6 – интерлейкин-6

IL-10 – интерлейкин-10

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1

mHLA – моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген

NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

NIRS – спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне

NSE – нейронспецифическая енолаза

R-ОГК – рентгенография грудной клетки

SIRS – синдром системного воспалительного ответа

SIRAB – синдром воспалительного ответа после искусственного кровообращения

SvO<sub>2</sub> – сатурация венозной крови

SpO<sub>2</sub> – сатурация по пульсоксиметрии

TBVA – тотальная внутривенная анестезия

TNF - $\alpha$  – фактор некроза опухоли

TLR – Toll-подобные рецепторы

S100 $\beta$  – белок S100 $\beta$

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брюхоненко, С.С. Демонстрация прибора для переживающих органов на II Всероссийском съезде патологов / С.С. Брюхоненко // Клиническая медицина. – 1926. – № 2 (42). – С. 78.
2. Брюхоненко, С.С. Применение метода искусственного кровообращения для оживления организма / С.С. Брюхоненко, М.К. Марцинкевич, В.Д. Янковский // Сборник трудов НИЭФТ. – М.: Биомедгиз, 1937. – С. 6–22.
3. Онищенко, Н.А. Взаимосвязь иммунного дисбаланса с развитием органных дисфункций у кардиохирургических больных при осложненном течении послеоперационного периода / Н.А. Онищенко, А.М. Маремшанов, О.И. Сусков [и др.] / Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 6. – С. 45–48.
4. Вишневский, А.А. Искусственное кровообращение и гипотермия в хирургии открытого сердца / А.А. Вишневский, С.Ш. Харнас. – М., 1968. – 296 с.
5. Кнышов, Г.В. Академик Амосов Н.М. и его школа / Г.В. Кнышов // Анналы хирургии. – 1996. – № 4. – С. 4–6.
6. Шевченко, О.П. Молекулярные и клеточные механизмы развития осложнений после искусственного кровообращения / О.П. Шевченко, М.Ш. Хубутия, А.В. Чернова, [и др.] // Трансплантология и искусственные органы. – 1996. – № 3. – С. 49–55.
7. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии / О.А. Гребенчиков, В.В. Лихванцев, Е.Ю. Плотников [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 59–67.
8. Осипов, В.П. Основы искусственного кровообращения / В. П Осипов. – М., 1976. – 217 с.
9. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях /

- А.А. Ивкин, Д.В. Борисенко, А.В. Цепокина [и др.] / Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 56–63.
10. Пат. 2773741 С1 Российская Федерация. Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови / Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Корнелюк Р.А.; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «НИИ КПССЗ». – № 2021109617/14 (020683); заявл. 006.04.2021; опубл. 08.06.2022, Бюл. № 16. – 2 с.
11. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца / А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев, А.В. Цепокина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 62–68.
12. Теребинский, Н. Н. Возможность применения полного искусственного кровообращения при экспериментальных внутрисердечных операциях / Н.Н. Теребинский, М.К. Марцинкевич, Т.Т. Щербакова // Хирургия. – 1950. – № 1. – С. 3.
13. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 379 с.
14. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low cardiopulmonary bypass in infant heart surgery / J.W. Newburger, R.A. Jonas, G. Wernovsky [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1057–1064.
15. A Single-Center Analysis of Methylprednisolone Use during Pediatric Cardiopulmonary Bypass / M. Dreher, A.C. Glatz, A. Kennedy [et al.] // J. Extra. Corpor. Technol. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 155–159.
16. Adib-Conquy, M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome / M. Adib-Conquy, J.M. Cavaillon // Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 101, № 1. – P. 36–47.
17. Adolescents with D-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neurophysiological assessment and structural brain imaging /

- D.C. Bellinger, D. Wypij, M.J. Rivkin [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 1361–1369.
18. 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. – P. 501–504.
19. Aniuk, L. Improving patient outcome with cardiopulmonary bypass / L. Aniuk // *Canadian Perfusion Canadienne*. – 2001. – Vol. 11. – P. 18–23.
20. Anti-CD 18 attenuates deleterious effects of cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest in piglets / M. Aoki, R.A. Jonas, F. Nomura [et al.] // *J. Card. Surg.* – 1995. – Vol. 10. – P. 407–417.
21. Antonic, M. Effect of Ascorbic Acid on Postoperative Acute Kidney Injury in Coronary Artery Bypass Graft Patients: A Pilot Study / M. Antonic // *Heart. Surg. Forum*. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 214–218.
22. Aortopulmonary collaterals after bidirectional cavopulmonary connection or Fontan completion: quantification with MRI / L. Grosse-Wortmann, A. Al-Otay, S.J. Yoo // *CIRC. Cardiovasc. Imaging*. – 2009. – Vol. 2. – P. 219–225.
23. Aprotinin inhibits proinflammatory activation of endothelial cells by thrombin through the protease-activated receptor 1 / J.R. Day, K.M. Taylor, E.A. Lidington [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 131, № 1. – P. 21–27.
24. 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.] // *Rev Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 85–98.
25. Barratt-Boyes, B.G. The oxygen saturation of blood in the venae cavae, rightheart 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.
26. Bering, E.A. Effect of body temperature change on cerebral oxygen consumption of the intact monkey / E.A. Bering // *Am. J. Physiol.* 1961. – Vol. 200. – P. 417–419.

27. Bigelow, W.G. Hypothermia: its possible role in cardiac surgery. An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures / W.G. Bigelow, W.K. Lindsay, W.F. Greenwood // Ann. Surg. – 1950. – Vol. 132. – P. 849.
28. Blood banking-induced alteration of red blood cell flow properties / H. Relevy, A. Koshkaryev, N. Manny [et al.] // Transfusion. – 2008. – Vol. 48, № 1. – P. 136–146.
29. Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay / J.W. Salvin, M.A. Scheurer, P.C. Laussen [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 204–210.
30. 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.
31. Bloodless pediatric cardiopulmonary bypass for a 3.2-kg patient whose parents are of Jehovah's Witness faith / T.M. Ratliff, A.B. Hodge, T.J. Preston [et al.] // J. Extra. Corpor. Technol. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 173–176.
32. Bloodless Repair for a 3.6 Kilogram Transposition of the Great Arteries with Jehovah's Witness Faith / J.L. Burnside, T.M. Ratliff, A.B. Hodge [et al.] // J. Extra. Corpor. Technol. – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 307–311.
33. Bloodless Repair of Isolated Pulmonary Artery in a Neonate / H. Wang, M.P. Brewer, W.W. Lai [et al.] // World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 112–115.
34. Boehne, M. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome / M. Boehne, M. Sasse, A. Karch // Journal of cardiac surgery. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 116–125.
35. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R. C. Boon // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, № 7. – P. 1125–1128.
36. Bove, E. L. Recovery of left ventricular function after hypothermic global ischemia. Age-related differences in the isolated working rabbit heart. / E.L. Bove, A.H. Stammers // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1986. – Vol. 91, № 1. – P. 115–122.

37. Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation / C. Baufreton, P. Allain, A. Chevailler [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 1597–1605.
38. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion / C.L. Dent, J.P. Spaeth, B.V. Jones [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 131. – P. 190–197.
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. Cardiopulmonary bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and children / L.S. Mamikonian, L.B. Mamo, P.B. Smith, [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 111–119.
41. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 2nd edition / Edited by G.P. Gravlee, R.F. Davis, M. Kurusz [et al.]. – Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 321 p.
42. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans / K.G. Haeusler, W.U. Schmidt, F. Föhring [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2008. – Vol. 25, № 1–2. – P. 50–58.
43. 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.
44. Chan, A. H. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines / A.H. Chan, K. Schroder // Exp. Med. – 2020. – Vol. 217, № 1. – P. 20190314.
45. 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.

46. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass / B. Frering, I. Philip, M. Dehoux [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 108, № 4. – P. 636–641.
47. Clinical benefits of leukocyte filtration during valve surgery / A.N. Patel, S.W. Sutton, S. Livingston [et al.] // *American Journal of Surgery.* – 2003. – Vol. 186. – P. 636–639.
48. Clinical efficacy of leukofiltration on cardiopulmonary bypass related inflammatory response: Fact or Foe? / D Kilic, S Gunaydin, U Kisa [et al.] // *J. Inflammation Res.* – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 292–297.
49. Comparison between the Effects of Bretschneider's HTK Solution and Cold Blood Cardioplegia on Systemic Endothelial Functions in Patients who Undergo Coronary Artery Bypass Surgery: a Prospective Randomized and Controlled Trial / I. Mercan, Y. Dereli, C. Topcu [et al.] // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 634–643.
50. Comparison of cardioprotective effects of volatile anesthetics in children undergoing ventricular septal defect closure / P. Singh, S. Chauhan, G. Jain [et al.] // *World. J. Pediatr. Congenit. Heart. Surg.* – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 24–29.
51. Comparison of single versus multidose blood cardioplegia in arterial switch procedures / S.Y. DeLeon, F.S. Idriss, M.N. Ilbawi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1988. – Vol. 45, № 5. – P. 548–553.
52. Complement and leukocyte mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis / P.R. Craddoc, J. Fehr, K.L. Brigham [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 1977. – Vol. 296. – P. 769–774.
53. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass / J.W. Kirklin, S. Westaby, E.H. Blackstone [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1983. – Vol. 86. – P. 845–857.
54. Complement, leukocytes and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation / M.C. Seghaye, J. Duchteau, R.G. Grabitz [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 108. – P. 29–36.
55. Complex Cardiac Surgery on Patients with a Body Weight of Less Than

- 5 kg without Donor Blood Transfusion / W. Boettcher, F. Dehmel, M. Redlin [et al.] // J. Extra Corpor. Technol. – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 93–97.
56. Corno, A. F. Normal temperature and flow: are the «physiological» values so scary? / A.F. Corno // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 756.
57. Crossman, D. Procoagulant functions of the endothelium / D. Crossman, E. Tuddenham // The endothelium: an introduction to current research. New York: Wiley-Liss, 1990. – P. 119–128.
58. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multiinstitutional survey / Y. Kotani, J. Tweddell, P. Gruber [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2013. – Vol. 96, № 3. – P. 923–929.
59. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass / A.B. Millar, L. Armstrong, J. van der Linden [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol. 56, № 6. – P. 1499–1502.
60. 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.
61. Direct effects of TNF- $\alpha$  on local fuel metabolism and cytokine levels in the placebo-controlled, bilaterally infused human leg: increased insulin sensitivity, increased net protein breakdown, and increased IL-6 release / E. Bach, R.R. Nielsen, M.H. Vendelbo [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62, № 12. – P. 4023–4029.
62. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation / T. Hamid, Y. Gu, R.V. Ortines [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 10. – P. 1386–1397.
63. Doenst, T. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? / T. Doenst, C. Schlensak, F. Beyersdorf // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 1668–1677.
64. Does the additional use of heparin-coated extracorporeal circuits (ECC) optimize the effect of modified ultrafiltration (MUF) in pediatric perfusion? / F. Harig, C. Meier, L. Hakami [et al.] // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 54. – P. 168–172.

65. Does the roller pump adjustment in cardiopulmonary bypass settings influence hemolysis? / F.U. Vieira Jr, N. Antunes, P. P. de Oliveira [et al.] // Int. J. Artif. Organs. – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 118–122.
66. Durandy, Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population / Y. Durandy // Artif. Organs. – 2014. – Vol. 38, № 1. – P. 11–18.
67. Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: the single ventricle reconstruction trial / J.W. Newburger, L.A. Sleeper, D.C. Bellinger [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 2081–2091.
68. Early prediction of capillary leak syndrome in infants after cardiopulmonary bypass / R. Kubicki, J. Grohmann, M. Siepe [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 275–281.
69. Effects of a leucocyte depleting arterial line filter on perioperative proteolytic enzyme and oxygen free radical release in patient undergoing aortocoronary bypass surgery / P. Mair, C. Hoermann, J. Mair [et al.] // Acta. Anesth. Scand. – 1999. – Vol. 43. – P. 452–457.
70. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial / A.R. Franz, C. Engel, D. Bassler [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 6. – P. 560–570.
71. Effects of oncotic pressure and hematocrit on outcome after hypothermic circulatory arrest / T. Shin'oka, D. Shum-Tim, P.C. Lausen [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 155–164.
72. Effects of temperature on partial thromboplastin time in heparinized plasma in vitro / M. Felfernig, A. Blaicher, S.C. Kettner [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2001. – Vol. 18, № 7. – P. 467–470.
73. Efficacy of corticosteroids in prevention of acute kidney injury in neonates undergoing cardiac surgery-A randomized controlled trial / T. Jahnukainen, J. Keski-Nisula, J. Tainio [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – URL: 10.1111/aas.13134.

74. Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type / P.A. Berdat, E. Eichenberger, J. Ebell [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127. – P. 1688–1696.
75. Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion / D.P. Taggart, S. Sundaram, C. McCartney [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – Vol. 57. – P. 376–382.
76. Endotoxins in cardiopulmonary bypass / L. Nilsson, L. Kulander, S. Nystrom [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1990. – Vol. 100. – P. 777–780.
77. Evaluation of aortic cannula jet lesions in a porcine cardiopulmonary bypass (CPB) model / C. Schnürer, M. Hager, G. Györi [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 105–109.
78. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network / Y. Wang, X. Lin, H. Yue [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 11.
79. 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.
80. Fiddian-Green, R. G. Gut mucosal ischemia during cardiac surgery / R. G. Fiddian-Green // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 1990. – Vol. 2. – P. 389–399.
81. Fudulu, D. Oxidative Stress after Surgery on the Immature Heart / D. Fudulu, G. Angelini // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – URL: [doi.org/10.1155/2016/1971452](https://doi.org/10.1155/2016/1971452).
82. Gadaleta, D. Pulmonary failure and the production of leukotrienes / D. Gadaleta, J.M. Davis // *J. Am. Coll. Surg.* – 1994. – Vol. 178, № 3. – P. 309–319.
83. Granger, D. N. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease / D.N. Granger // *Microcirculation*. – 1999. – Vol. 6. – P. 167–178.
84. Harris, N. R. Opposing effects of L-NAME on capillary filtration rate in the presence or absence of neutrophils / N.R. Harris / *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. 1320–1325.

85. High-Dose Methylprednisolone Has No Benefit Over Moderate Dose for the Correction of Tetralogy of Fallot / J. Keski-Nisula, E. Pesonen, K.T. Olkkola [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 102, № 3. – P. 870–876.
86. Higher Hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest / T. Shin'oka, D. Shum-Tim, R.A. Jonas [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 112. – P. 1610–1620.
87. High-volume, Zero-balanced Hemofiltration to Reduce Delayed inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children / D. Journois, D. Israel- Biet, P. Pouard [et al.] // J. Anesthesiology. – 1996. – Vol. 85. – P. 965–976.
88. Ho, K. M. Benefits and risks maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review / K.M. Ho, J.A. Tan // Cardiovasc. Ther. – 2011. – Vol. 29. – P. 260–279.
89. Hypothermia and extracorporeal circulation for open heart surgery. Its simplification with a heat exchanger for rapid cooling and rewarming / W.C. Sealy, I.W. Brown, W.G. Young [et al.] // Ann. Surg. – 1959. – Vol. 150. – P. 627–639.
90. 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.
91. 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.] // Artif. Organs. – 2016. – Vol. 40, № 5. – P. 470–479.
92. Hypoxia-induced inflammation and purinergic signaling in cross clamping the human aorta / J. Jalkanen, M. Maksimow, S. Jalkanen [et al.] // Springerplus. – 2016. – Vol. 2 (5). – URL: doi: 10.1186/s40064-015-1651-x.)
93. Immunodepression after CPB: Cytokine dynamics and clinics after pediatric cardiac surgery – A prospective trial / G. Justusa, C. Walkera, L.-M. Rosenthala [et al.] // Cytokine. – 2019. – Vol. 122. – P. 154018.
94. Immunodepression after major surgery in normal patients / M. Slade, R. Simmons, E. Yunis [et al.] // Surgery. – 1975. – Vol. 78. – P. 363–367.

95. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics / M.-S. Suleiman, K. Zacharowski, G.D. Angelini // British Journal of Pharmacology. – 2008. – Vol. 153, № 1. – P. 21–33.
96. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting / P. Tassani, J.A. Richter, G.P. Eising [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 1999. – Vol. 13. – P. 285–291.
97. 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.
98. Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery / J.H. Greenberg, R. Whitlock, W.R. Zhang [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1519–1527.
99. Iron overload in paediatrics undergoing cardiopulmonary bypass / S. Mumby, R.R. Chaturvedi, J. Brierley [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. – 2000. – Vol. 1500, № 3. – P. 342–348,
100. Jubran, A. Pulse oximetry / A. Jubran // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 272.
101. Karkouti, K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery / K. Karkouti // British Journal of Anaesthesia. – 2012. – Vol. 109, № 1. – P. 129–138.
102. Kohman, L. J. Single-dose versus multidose cardioplegia in neonatal hearts / L.J. Kohman, L.J. Veit // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 107, № 6. – P. 1512–1518.
103. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma / A. Cheron, B. Floccard, B. Allaouchiche [et al.] // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 208.
104. Laffey, J. G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J.G. Laffey, J.F. Boylan, D.C. Cheng // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97. – P. 215–252.
105. Leukotriene generation and pulmonary dysfunction following aortic cross clamp

- in humans / D. Gadaleta, G.A. Fantini, M.F. Silane [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 723, № 17. – P. 470–472.
106. Lewis, F. J. Repair of atrial septal defects in man under direct vision with the aid of hypothermia / F.J. Lewis, R.L. Varco, M. Taufic // Surgery. – 1954. – Vol. 36. – P. 538–556.
107. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study / W.B. Gerritsen, W.-J. P. van Boven, D.S. Boss [et al.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 27–31.
108. Marx, G. Venous oximetry / G. Marx, K. Reinhart // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006. – Vol. 12. – P. 263–268.
109. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / R.P. Whitlock, P.J. Devereaux, K.H. Teoh [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386 (10000). – P. 1243–1253.
110. Mini extracorporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with conventional and off-pump coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and alveolar function / W.-J. van Boven, W.B. Gerritsen, F.G. Waanders [et al.] // Perfusion. – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 239–246.
111. Mitochondriatargeted antioxidants / O. Oyewole, M.A. Birch-Machin // The FASEB Journal. – 2015. – Vol. 29, № 12. – P. 4766–4771.
112. Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery / A.M. Draisma, M.G. Hazekamp, M. Frank [et al.]. – Ann Thorac Surg. – 1997. – Vol. 64, № 2. – P. 521–525.
113. Modified ultrafiltration reduces postoperative morbidity after cavopulmonary connection / T.C. Koutlas, J.W. Gaynor, S.C. Nicolson [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 64. – P. 37–42.
114. Monteleone, M. Mechanisms of unconventional secretion of IL-1 family cytokines / M. Monteleone, J.L. Stow, K. Schroder // Cytokine. – 2015. – Vol. 74, № 2. – P. 213–218.

115. Multiple organ failure generalized autodestructive inflammation / J. Goris, T. Boeckhorst, J. Nuytinck [et al.] // Arch. Surg. – 1985. – Vol. 120. – P. 1109–1115.
116. N-acetylcysteine versus Dopamine to Prevent Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery in Patients with Preexisting Moderate Renal Insufficiency / O. F. Savluk, F. Guzelmeric, Y. Yavuz [et al.] // Braz. J. Cardiovasc. Surg. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 8–14.
117. Neuhof, C. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury / C. Neuhof, H. Neuhof / World J Cardiol. – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 638–652.
118. Neutrophil and platelet dynamics at organ level after cardiopulmonary bypass: an in vivo study in neonatal pigs / V. Brix-Christensen, M. Rheling, C. Flo [et al.] // APMIS. – 2004. – Vol. 112, № 2. – P. 133–140.
119. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass / D. Gadaleta, A. L. Fahey, M. Verma [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 108, № 4. – P. 642–647.
120. No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives / G. Galasso, S. Schiekofer, C. D'Anna [et al.] // Angiology. – 2014. – Vol. 65, № 3. – P. 180–189.
121. Open Heart Surgery at Patient's Own Temperature Without Active Cooling / M. Kaplan, A. Karaagac, T. Can [et al.] // Heart Surg. Forum. – 2018 – Vol. 21, № 3. – P. 132–138.
122. Outcomes comparison of five coated cardiopulmonary bypass circuits versus an uncoated control group of patients undergoing cardiac surgery / J. Marcoux, N. Sohn, E. McNair [et al.] // Perfusion. – 2009. – Vol. 24. – P. 307–315.
123. Oxidative stress during extracorporeal circulation / I. McDonald, J. F. Fraser, J. S. Coombes [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 937–943.
124. Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures / W.G. Bigelow, W.K. Lindsay, R.C. Harrison [et al.] // Am. J. Physiol. – 1950. – Vol. 160. – P. 125.

125. 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.
126. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery / K.K. Galli, R.A. Zimmerman, G.P. Jarvik [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127. – P. 692–704.
127. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface / F. De Somer, K. Frangois, W. van Oeveren [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 18. – P. 602–606.
128. Phosphorylcholine or heparin coating for pediatric extracorporeal circulation causes similar biologic effects in neonates and infants / A. Boning, J. Sceewe, T. Ivers [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127. – P. 1458–1465.
129. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine / R.B. McILwain, J. G. Timpa, A.R. Kurundkar [et al.] // *Lab. Invest.* – 2010. – Vol. 90, № 1. – P. 128–139.
130. Pleiotropic functions of TNF- $\alpha$  in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation / M. Leppkes, M. Roulis, M.F. Neurath [et al.] // *Int. Immunol.* – 2014. – Vol. 26, № 9. – P. 509–515.
131. Post-operative depression of tumor-directed cell-mediated immunity in patients with malignant disease / A. Cochran, W. Spilg, M. RM [et al.] // *Br. Med. J.* – 1972. – Vol. 4. – P. 67–70.
132. Pouard, P. Neonatal cardiopulmonary bypass / P. Pouard, M. Bojan // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 59–61.
133. Prebypass filtration of cardiopulmonary bypass circuits: an outdated technique? / F. Merkle, W. Bottcher, R. Hetzer [et al.] // *Perfusion.* – 2003. – Vol. 18. – P. 81–88.
134. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts / N. Kokita, A. Hara, Y. Abiko [et al.] // *Anesthesia and Analgesia.* – 1998. – Vol. 86, № 2. – P. 252–258.
135. Propofol induces a lowering of free cytosolic calcium in myocardial cells / Y.-C. Li, P. Ridefelt, L. Wiklund [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* – 1997. – Vol. 41, № 5. – P. 633–638.

136. Pulmonary function after modified venovenous ultrafiltration in infants: a prospective, randomized trial / H. T. Keenan, R .Thiagarajan, K. E. Stephens [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 119. – P. 501–505.
137. Pulmonary Hemodynamics and Systemic Inflammatory Response in Pediatric Patients Undergoing Surgery for Congenital Heart Defects // Mediators Inflamm. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3977585.
138. Reduction of Microemboli Count in the Priming Fluid of Cardiopulmonary Bypass Circuits / F. Merkle, W. Boettcher, F. Schulz [et al.] // JECT. – 2003. – Vol. 35. – P. 133–138.
139. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog / J.L. Romson, B.G. Hook, S.L. Kunkel [et al.] // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – P. 1016–1023.
140. Relationship of internal jugular venous oxygen saturation and perfusion flow rate in children and adults during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass / U.K. Chowdhury, R. Airan, P. Malhotra [et al.] // Hellenic. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 51. – P. 310–322.
141. Retrospective analysis of eliminating modified ultrafiltration after pediatric cardiopulmonary bypass / C.M. McRobb, R.J. Ing, D.S. Lawson [et al.] // Perfusion. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 97–109.
142. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery / M. Güvener, O. Korun, O.S. Demirtürk // Journal of cardiac surgery. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 92–96.
143. 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.
144. Role of sevoflurane in organ protection during cardiac surgery in children: a randomized controlled trial / D.A. Bettex, P.M. Wanner, M. Bosshart [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 157–165.
145. Romagnoli, A. External hemoconcentration after deliberate hemodilution. / A. Romagnoli, J. Hacker, A.S. Keats // Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, extract of scientific papers. – Park Ridge, 1976. – 269 p.

146. 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.
147. Routine Application of Bloodless Priming in Neonatal Cardiopulmonary Bypass: A 3-Year Experience / W. Boettcher, N. Sinzobahamvya, O. Miera [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 807–812.
148. Safety of Normothermic Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Cardiac Surgery: A System Review and Meta-Analysis / T. Xiong, L. Pu, Y.F. Ma [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2021. – Vol. 14, № 9. – P. 757551.
149. Sevoflurane Relieves Lung Function Deterioration After Cardiopulmonary Bypass / A.L. Balogh, F. Peták, G. H. Fodor [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 2017–2026.
150. Sevoflurane-induced cardioprotection in coronary artery bypass graft surgery: Randomised trial with clinical and ex-vivo endpoints / S. Lemoine, L. Zhu, J.L. Gérard [et al.] // *Anaesth. Crit. Care. Pain. Med.* – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 217–223.
151. 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.
152. Suleiman, M. S. Mitochondria: a target for myocardial protection / M.S. Suleiman, A.P. Halestrap, E.J. Griffiths // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2001. – Vol. 89, № 1. – P. 29–46,
153. Surgery by direct vision in the open heart during hypothermia / H. Swan, I. Zeavin, S. G. Blount [et al.] // *JAMA*. – 1953. – Vol. 153. – P. 1018–1085.
154. 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.
155. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome / M. Boehne, M. Sasse, A. Karch [et al.] *Journal of Cardiac Surgery*. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 116–125.

156. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects / P.S. McQuillen, A.J. Barkovich, S.E. Hamrick [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 736–741.
157. The complement system in ischemia-reperfusion injuries / W.B. Gorsuch, E. Chrysanthou, W.J. Schwaebel [et al.] // Immunobiology. – 2012. – Vol. 217, № 11. – P. 1026–1033.
158. The contribution of lipid peroxidation to membrane permeability in electroporation: A molecular dynamics study / N.L. Rems, M. Viano, M.A. Kasimova [et al.] // Bioelectrochemistry. – 2019. – Vol. 125. – P. 46–57.
159. The early inflammatory response in a mini-cardiopulmonary bypass system: a prospective randomized study / B. Kiaii, S. Fox, S.A. Swinamer [et al.] // Innovations. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 23–32.
160. 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 [et al.] // Perfusion. – 2018. – Vol. 33. – P. 538–545.
161. 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 [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2004. – Vol. 26. – P. 294–300.
162. The effect of modified ultrafiltration duration on pulmonary functions and hemodynamics in newborns and infants following arterial switch operation / A. Türköz, E. Tunçay, Ş.T. Balci [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 600–607.
163. 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. – 1699–1704.
164. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass / N. Croughwell, L.R. Smith, T. Quill [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1992. – Vol. 103. – P. 549–554.

165. The effect of venovenous extra-corporeal membrane oxygenation 227 (ECMO) therapy on immune inflammatory response of cerebral tissues in porcine model / Q. Chen, W. Yu, J. Shi [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 8–186.
166. The effects of inflammatory cytokines on lymphatic endothelial barrier function / W.E. Cromer, S.D. Zawieja, B. Tharakan [et al.] // *Angiogenesis.* – 2014. – Vol. 17, № 2. – P. 395–406.
167. 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.
168. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature / H.A. Vohra, R. Whistance, A. Modi [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – URL: doi: 10.1155/2009/707042.
169. 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.
170. The influence of the residual stress in silicon tynes in the calibration methods of roller pump used in cardiopulmonary bypass / F. U. Vieira Jr, R. W. Vieira, N. Antunes [et al.] // *ASAIO J.* – 2010. – Vol. 56. – P. 12–16.
171. 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.
172. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – Vol. 1813, № 5. – P. 878–888.
173. The Relationship between the Use of Cold and Isothermic Blood Cardioplegia Solution for Myocardial Protection during Cardiopulmonary Bypass and the Ischemia-Reperfusion Injury / H. Sacli, I. Kara, M.S. Diler [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 296–303.

174. Timing of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass / G. Matheis, M. Scholz, A. Simon [et al.] // *Perfusion*. – 2001. – Vol. 16. – P. 31–37.
175. TNF-stimulated MAP kinase activation mediated by a Rho family GTPase signaling pathway / S. Kant, W. Swat, S. Zhang [et al.] // *Genes Dev.* – 2011. – Vol. 25, № 19. – P. 2069–2078.
176. Trappe, U. Pathophysiologische Grundsätze bei Sepsis [Basics in the pathophysiology of sepsis] / U. Trappe, H. Riess // *Hamostaseologie*. – 2005. – Vol. 25, № 2. – P.175–182.
177. Ulicny, K. The risk factors of median sternotomy infection: a current review / K. Ulicny, L. Hiratzka // *J. Card. Surg.* – 1991. – Vol. 6. – P. 338–351.
178. Up-regulation of interleukin-10 mRNA expression in peripheral leukocytes predicts poor outcome and diminished human leukocyte antigen-DR expression on monocytes in septic patients / R. Abe, H. Hirasawa, S. Oda [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2008. – Vol. 147. – P. 1–8.
179. Volk, H. D. Clinical aspects: from systemic inflammation to 'immunoparalysis' / H.D. Volk, P. Reinke, W.D. Döcke // *Chem. Immunol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 162–177.
180. Williams, D. Biomimetic surfaces: how man-made becomes man-like / D. Williams // *Med. Device Technol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 6–8.
181. Yuan, S. M. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery / S.M. Yuan // *Pediatrics and Neonatology*. – 2019. – Vol. 60, № 1. – P. 3–11.
182. Yuan, S. M. Interleukin-6 and cardiac operations / S.M. Yuan // *Eur. Cytokine Netw.* – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 1–15.