

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук – Шукевич Дмитрий Леонидович

Официальные оппоненты:

Бабаев Максим Александрович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии П.

Плотников Георгий Павлович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 17 апреля 2023 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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. Наибольшее повреждающее воздействие искусственное кровообращение оказывает на новорожденных и детей, что обусловлено морфофункциональной незрелостью их тканей и систем (Pouard P., 2013).

В результате патологического воздействия происходит высвобождение медиаторов воспаления, активация системы комплемента, нейтрофилов, формируется системный воспалительный ответ (СВО) (Xiong T., et al., 2021). 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 (Schnürer C., et al., 2011).

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 (Tassani P., et al., 2002).

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 (Lerne J., et al., 2011; Schnürer C., et al., 2011). На протяжении длительного времени продолжается поиск технологий, направленных на минимизацию объема первичного заполнения, созданию 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, модернизированной ультрафильтрации и аутогемотрансфузии, позволило достигать безопасного уровня гематокрита во время искусственного кровообращения без использования донорской крови. Однако сегодня нет четких рекомендаций по модификации экстракорпорального контура, отсутствует методология перфузии без использования донорской крови, крайне немногочисленны сообщения о преимуществах или недостатках таких методик. Становится очевидной 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 у новорожденных с ВПС искусственного кровообращения без донорской крови не с позиции безопасности, а как вынужденную меру ввиду 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 гемодилюцию 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 органических повреждений.

Научная новизна

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

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

Теоретическая значимость

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 искусственного кровообращения,

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»), 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 и 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.

Степень достоверности и апробация 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.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной конференции «Полиорганная 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 Н. М. 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.

Внедрение результатов работы

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.

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».

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.

Личный вклад автора

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Дизайн – одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. Выполнено в период с 2018 по 2020 г. (двухлетний период) на базе отделения анестезиологии и реанимации НИИ КПССЗ. Обследовано 40 детей с ВПС,

оперированных в условиях ИК. Пациенты были разделены на две группы: первая, исследуемая, группа – ИК без использования донорской крови было проведено у 20 пациентов, вторая, контрольная, группа – стандартная методика ИК с использованием компонентов донорской крови у 20 пациентов. Работа была выполнена после одобрения локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ» Минобрнауки России.

Общая характеристика исследуемой когорты пациентов

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

Критерии включения:

- наличие врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки), требующего планового кардиохирургического лечения в условиях искусственного кровообращения;
- 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;
- острая инфекция 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 эритроцитарной массы и СЗП (20 пациентов);

– контрольная группа (КГ) – первичный объем заполнения для проведения искусственного кровообращения на основе коллоидно-кристаллоидных растворов с использованием эритроцитарной массы и СЗП (20 пациентов).

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

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Маркеры системного воспалительного ответа

Посредством анализа динамики маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли – α (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), дана оценка СВО в периоперационном периоде. Забор материала для анализа производилась в три этапа: до индукции анестезии, по завершении ИК и 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. Забор крови проводили только из внутренней яремной вены.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы BioStat Pro 5.9.8. Ввиду дискретного характера большинства

данных и неправильного характера распределения количественных параметров (критерий Шапиро – Уилка) применялся непараметрический статистический анализ. Описание параметров осуществлялось с использованием медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнительный статистический анализ количественных данных был основан на применении критерия Манна – Уитни, учитывая его наибольшую чувствительность среди всех непараметрических методов анализа, для связанных выборок использовался критерий Уилкоксона. Сравнительный анализ качественных данных проводился с применением таблицы сопряжения 2×2 и критерия χ^2 -квадрата для абсолютных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение факторов интра- и послеоперационного периода

При сравнении интраоперационного периода в исследуемой группе (ИГ) и контрольной группе (КГ) проанализировано множество факторов, оценивающих безопасность обеих стратегий перфузии для пациента (таблица 1). Уровень гемоглобина и гематокрита как во время ИК, так и в конце операции (этап кожных швов) значимо различался в группах, с большими значениями у пациентов с трансфузией. Гемодилюция и возможная гемическая гипоксия также были проанализированы. Так, уровень лактата не различался на всех этапах операции, находясь в нормативных пределах 0,5–2,2 ммоль/л. При этом сатурация венозной крови (SvO_2) на этапе ИК значимо не различалась, однако в конце операции в ИГ статистически была значимо ниже (71 % [69,8–73] против 73 % [71,8–77] ($p = 0,01$), что являлось отражением более низкого уровня гемоглобина у данной когорты пациентов, но не выходило за пределы референсных значений. Показатели пульсоксиметрии были нормативными и в группах не различались. Кислородный статус головного мозга был оценен по данным церебральной оксиметрии. По данным литературы (Yao F.S.F, 2004), существует вероятность церебрального повреждения при снижении показателей церебральной оксиметрии более чем на 10 % от начального уровня. Такого снижения ни у одного из пациентов зафиксировано не было. Показатели демонстрировали разницу только после завершения ИК с более низкими показателями в ИГ – 70,5 % [69,8–75] против 77 % [74,5–78] в КГ ($p = 0,008$). Показатели гидробаланса, включавшие объем внутривенной инфузии, объем диуреза и объем ультрафильтрации на ИК, не различались в группах.

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели интраоперационного периода

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

[#] Статистически значимая межгрупповая разница (p < 0,05).

^{*} Во всех случаях применения инотропных препаратов использовался адреналин в дозе 0,05 мкг/кг/мин.

В 1-е сутки наблюдения, через 16 часов после оперативного вмешательства, уровень гемоглобина и гематокрита, а также количество эритроцитов крови в ИГ были значимо меньше, чем в КГ (таблица 2). Уровень лактата в группах не

различался и был нормативным. Статистически значимая разница наблюдалась в SvO₂, и больший показатель принадлежал пациентам КГ – 70 % [68,8–73,3] и 76,5 % [73–80] (p < 0,001).

Таблица 2 – Клинико-лабораторные показатели в первые сутки после операции

Фактор	Исследуемая группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)	p
Уровень гемоглобина [#] , г/л	101 [98,8 – 107]	124 [113 – 127]	<0,001
Уровень гематокрита, %	30 [29 – 32]	34 [33 – 36]	<0,001
Венозная сатурация [#] , %	70 [68,8 – 73,3]	76,5 [73 – 80]	<0,001
Лактат крови, ммоль/л	1,2 [1,1 – 1,35]	1,2 [1,08 – 1,3]	0,67
Уровень эритроцитов [#] (x 10 ¹² /л*)	3,8 [3,6 – 4,1]	4,8 [4,5 – 5]	<0,001
Уровень лейкоцитов [#] (x 10 ⁹ /л*)	8,5 [7,9 – 11,1]	10,8 [9,3 – 12,8]	0,013
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л	2,9 [2,2 – 3,2]	3,3 [2,3 – 4,4]	0,29
Уровень непрямого билирубина [#] , мкмоль/л	3,8 [2,7 – 4,9]	9,5 [4,9 – 13]	<0,001
Уровень креатинина [#] , мкмоль/л	26,5 [19,8 – 31]	32,5 [26 – 40]	0,015
Уровень мочевины [#] , 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 ^{**} , 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*	4 (20%)	5 (25%)	0,7

[#] Статистически значимая межгрупповая разница (p < 0,05).

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

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

По всей вероятности, наличие компонентов донорской крови способно влиять на выраженность СВО, так как уровень лейкоцитов ИГ был статистически значимо ниже и составлял $8,5 \times 10^9$ [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] ($p = 0,013$). Значения креатинина, мочевины и билирубина не выходили за пределы нормы. Показатели длительности пребывания пациента в отделении реанимации и ИВЛ-зависимости не различались в группах. Были также проанализированы дренажные потери за 1-е послеоперационные сутки, межгрупповая разница установлена не была. Аналогичным образом не различались и показатели гидробаланса (объем введенной жидкости и диуреза).

Сравнительная характеристика маркеров системного воспалительного ответа

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.

Таблица 3 – 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] [#]	3,3 [3,2 – 3,5] [#]	0,003
IL-1b через 16 часов	2,7 [2,6 – 3,1] [*]	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] [#]	0,8 [0,8 – 1,4] [#]	0,005
TNF-α до операции	1,3 [1,1 – 1,5]	1,2 [1,2 – 1,3]	0,19
TNF-α после операции	1,3 [1,3 – 1,8] [#]	1,81 [1,4 – 3,3] [#]	0,034
TNF-α через 16 часов	1,2 [1,1 – 1,6]	1,3 [1,2 – 1,9]	0,1

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

[#] Статистически значимая межгрупповая разница ($p < 0,05$).

В дальнейшем при изучении специфических маркеров СВО такая тенденция становится понятной – три из четырех использованных нами маркеров (IL-1, IL-10 и TNF- α) показали более высокую концентрацию в группе с применением эритроцитарной массы сразу же после завершения ИК. При этом IL-10 был значимо среди этих пациентов выше и через 16 часов после операции (таблица 3).

Послеоперационный системный воспалительный ответ

В последние десятилетия наблюдается скачок в развитии как технологий, так и методологии выполнения операций на открытом сердце у детей в условиях ИК. Появилась возможность использовать самые маленькие оксигенаторы, устройства контроля температуры тела и медицинские препараты, 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. Годами совершенствовалась и достигла выдающихся результатов хирургическая техника, главным итогом которой стала возможность в разы снизить время, затраченное на этап операции в условиях ИК, как ключевого фактора 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. В настоящий момент применение трансфузии у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения, определяется как вынужденная необходимость с целью предотвращения предполагаемой гемодилюции. Этому есть известные анатомические предпосылки: дети имеют самое высокое соотношение площади поверхности тела к массе. Трансфузия крови, по сути, является трансплантацией 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 органного повреждения как результат более выраженного СВО у детей.

Разделив пациентов на две группы, в которых не было различий, обеспечили и доказали безопасность метода для ИГ, где трансфузия компонентов донорской крови во время ИК не проводилась. Не было отмечено никаких значимых отличий от КГ в таких ключевых точках мониторинга безопасности проведения ИК, как SpO_2 , NIRS, Hb, Hct, SvO_2 , уровень лактата. Методика проведения ИК в обеих группах была одинаковой и различалась только на моменте добавления компонентов донорской крови или его отсутствии. Проведена оценка динамики наиболее распространенных и прогностически значимых медиаторов воспаления: IL-1, IL-6, IL-10 и TNF-а 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, IL-10 и TNF-а) в КГ сразу после завершения ИК. В КГ измерение уровня лейкоцитов как одного из факторов СВО показывает его увеличение. Результаты, полученные по итогу статистического анализа, позволяют сделать выводы о более выраженном СВО в послеоперационном периоде у детей с ВПС, оперированных в условиях ИК с использованием компонентов донорской крови.

В многочисленных данных литературы, изучающих СВО после ИК у детей с ВПС, показаны случаи с использованием компонентов донорской крови. Имеются единичные сообщения о проведении у детей перфузии без донорской крови 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 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 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 НИИ КПССЗ принят 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 группах 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 (в третьей контрольной точке – ИГ – 0,7 нг/мл; КГ – 0,8 нг/мл, $p = 0,005$), TNA-a (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 нейроспецифических маркеров: S100 β (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 церебральные повреждения. 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 следующей схеме, представленной на рисунке 1.

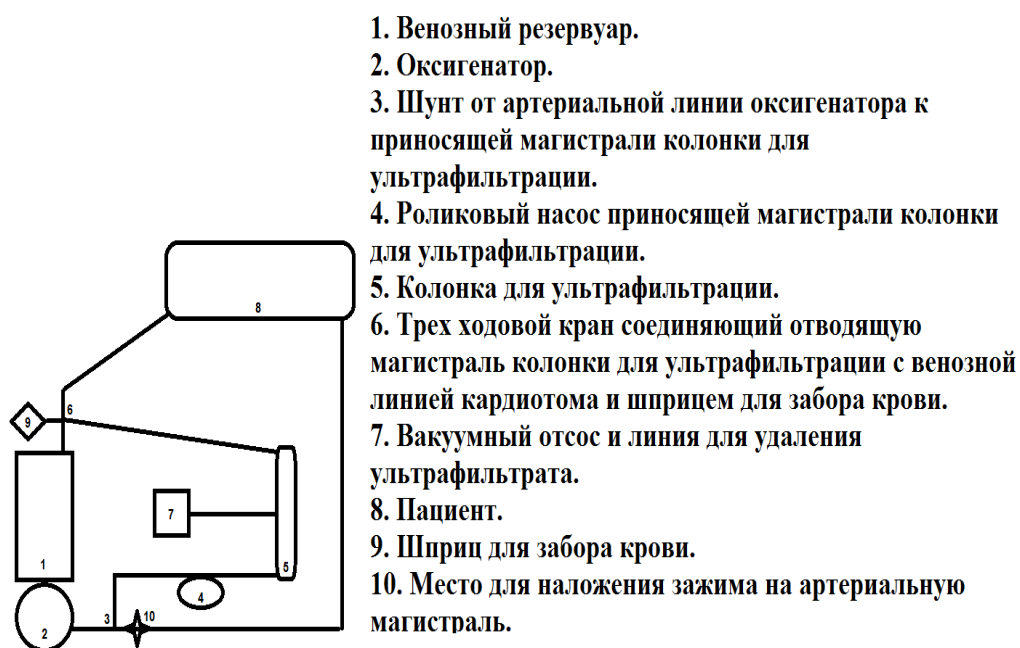


Рисунок 1 – Вакуумная ультрафильтрация перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Борисенко, Д.В. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения / Д.В. Борисенко, А.А. Ивкин, Д.Л. Шукевич // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 113-124. (Scopus)
2. Ивкин, А.А. Интраоперационная трансфузия как фактор развития послеоперационного делирия у детей с врождёнными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения / А.А. Ивкин, **Д.В. Борисенко**, Е.В. Григорьев // **Жизнеобеспечение при критических состояниях: мат-лы Всерос. конф. с междунар. уч.** – М.: Московское Конгрессное Бюро. – 2020. – С. 47.
3. Ивкин, А.А. Искусственное кровообращение без компонентов донорской крови как способ профилактики повреждения головного мозга у детей / А.А. Ивкин, **Д.В. Борисенко**, Е.В. Григорьев // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 21-26. (Scopus)
4. Ивкин, А.А. Искусственное кровообращение без компонентов донорской крови при операции на сердце у ребенка весом 8 килограмм: клинический случай / А.А. Ивкин, Р.А. Корнелюк, **Д.В. Борисенко** [и др.] // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2018. – № 2. – С. 63-67. (Scopus)
5. Ивкин, А.А. 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. Цепочкина [и др.] // **Анестезиология и реаниматология.** – 2021. – № 4. – С. 56-63. (ВАК, Scopus)
6. Борисенко, Д.В. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей / Д.В. Борисенко, А.А. Ивкин, Д.Л. Шукевич [и др.] // **Общая реаниматология.** – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 30-37. (Scopus)
7. Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови Е.В. Григорьев, Д.Л. Шукевич, Д.В. Борисенко, А.А. Ивкин, Р.А. Корнелюк / **Патент на изобретение № 2021109617.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АТФ – аденозинтрифосфат
ВПС – врожденный 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
КЩС – кислотно-щелочное состояние
СВО – системный воспалительный ответ
СЗП – свежезамороженная плазма
ЭК – экстракорпоральный контур
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
CARS – компенсаторный противовоспалительный ответ NIRS – спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне
GFAP – глиально-фибрилярный кислый белок
IL – интерлейкин
NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин
NSE – нейронспецифическая енолаза
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1
mHLA – моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген
SIRS – синдром системного воспалительного ответа
SIRAB – синдром воспалительного ответа после искусственного кровообращения
SvO₂ – сатурация венозной крови
SpO₂ – сатурация по пульсоксиметрии
S100β – белок S100β
TBBA – тотальная внутривенная анестезия
TLR – Toll-подобные рецепторы
TNF-α – фактор некроза опухоли