

На правах рукописи

Степаничева Ольга Александровна

**Кардиопротективный эффект севофлурана при операциях
коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных, детей
первого года жизни и раннего возраста в условиях искусственного
кровообращения**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020 год

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Бокерия Леонид Антонович – академик РАН, доктор медицинских наук
Рыбка Михаил Михайлович – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Козлов Игорь Александрович - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (специальность 14.01.20 - «анестезиология и реаниматология»).

Буров Артем Александрович – кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ, заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных (специальность 14.01.20 - «анестезиология и реаниматология»).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «24» апреля 2020 года в «15-00» часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «18» марта 2020 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы исследования.

На сегодняшний день кардиопротекция в хирургии ВПС остается одной из самых актуальных проблем. Интраоперационное влияние хирургической травмы, длительной аноксии миокарда, отрицательных эффектов ИК способствуют послеоперационному повреждению и дисфункции миокарда (Asimakopoulous G., 1998, Nagashima M. et al., 2000, Davies M.J. et al., 1998, Hiramatsu T. et al., 2002). Процессы, происходящие в клетке на молекулярном уровне, во время ишемии приводят к повреждению мембран органелл, цитоскелета и в конечном итоге к гибели клетки. Однако, события, происходящие во время реперфузии миокарда способны принести больший вред, чем сама ишемия, не смотря на то, что нормальная доставка кислорода к органу восстановлена (Bolli R, 1999).

Нарушения насосной и сократительной способности миокарда в послеоперационном периоде, в свою очередь, приводят к дисфункции других органов и систем: почечной, печеночной и дыхательной недостаточности, а также к такому грозному осложнению, как синдром полиорганной недостаточности.

Таким образом, многочисленные исследования механизмов повреждения миокарда при операциях коррекции ВПС побуждают ученых к поиску новых и эффективных методов защиты миокарда, поиску новых лекарственных препаратов, обладающих кардиопротективными эффектами. Одной из наиболее эффективных фармакологических групп считаются галогенсодержащие ингаляционные анестетики.

Интерес представляет возможность использования галогенсодержащего ингаляционного анестетика севофлурана, как

кардиопротектора при операциях на сердце, предотвращающего развитие тяжелых гемодинамических и метаболических расстройств в послеоперационном периоде у пациентов с врожденными пороками сердца.

Севофлуран оказывает воздействие на метаболические процессы в клетках, способствуя снижению влияния эффектов оксидативного стресса. Севофлуран обеспечивает фармакологическое пре- и посткондиционирование миокарда. Возможность применения севофлурана на всех этапах операции, включая период ИК, способствует более полной реализации его протективных свойств в отношении как миокарда, так и других органов и систем.

Цель исследования

Изучить кардиопротективное действие севофлурана при операциях коррекции врожденных пороков сердца, выполняемых в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармако-холодовой кардиopleгии у новорожденных, детей первого года жизни и раннего возраста.

Задачи исследования

1. Изучить влияние севофлурана на течение постперфузионного и послеоперационного периода у пациентов грудного и раннего детского возраста, оперированных по поводу дефекта межпредсердной перегородки.
2. Определить эффективность севофлурана как кардиопротектора при его применении на всех этапах операции артериального переключения у новорожденных детей.

3. Исследовать влияние севофлурана как компонента анестезиологического обеспечения на комплексную органопroteкцию при операциях коррекции ВПС у детей в условиях ИК.
4. Оптимизировать протокол анестезиологического обеспечения операции артериального переключения.

Научная новизна

1. Продemonстрировано кардиопротективное действие севофлурана, как у пациентов, оперированных по поводу ДМПП, так и у новорожденных детей, которым была проведена операция артериального переключения.
2. Показано, что кардиопротективный эффект более выражен при большей продолжительности аноксии миокарда.
3. Получены данные о положительном влиянии анестезии севофлураном на всех этапах коррекции ТМА на показатели фракции выброса левого желудочка в послеоперационном периоде и потребность в кардиотонической поддержке.
4. На основании более высокого темпа диуреза в послеоперационном периоде и большего индекса paO_2/FiO_2 установлен факт протективного действия севофлурана на функцию почек и легких.
5. Продemonстрировано положительное влияние севофлурана на состояние тканевой перфузии во время и после операций коррекции ТМА.

Практическая значимость

1. Полученные данные о положительном влиянии применения севофлурана на всех этапах операции на показатели сердечного выброса, функцию почек и газообмен в легких позволяют предложить

применение этого анестетика в составе анестезиологического обеспечения операций по коррекции ВПС у новорожденных детей и детей раннего возраста для профилактики развития послеоперационных осложнений.

2. Проведение анестезии севофлураном у больных, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца, будет способствовать снижению частоты развития синдрома органной дисфункции, сокращению продолжительности ИВЛ и сроков пребывания в ОРИТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ингаляционная анестезия севофлураном, в сравнении с тотальной внутривенной анестезией, обеспечивает выраженный кардиопротективный эффект, что подтверждается низкими концентрациями сывороточного тропонина I в первые сутки после оперативного вмешательства, более высокими цифрами ФВ ЛЖ и низкой потребностью в кардиотонической поддержке.

2. У новорожденных детей с врожденными пороками сердца применение севофлурана на всех этапах операции способствует лучшей тканевой перфузии и быстрому снижению концентраций лактата и глюкозы в послеоперационном периоде.

3. Проведение анестезии севофлураном у новорожденных детей с транспозицией магистральных артерий обеспечивает сокращение частоты развития легочной и почечной дисфункции в раннем послеоперационном периоде, в сравнении с тотальной внутривенной анестезией.

Реализация результатов работы

Основные научные положения, результаты работы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации внедрены в повседневную клиническую практику отделения

анестезиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. Выполнение исследования входит в рамки целевой комплексной программы «Повышение безопасности пациента во время операций на сердце и магистральных сосудах». Руководители целевой комплексной темы: академик РАН Л.А. Бокерия, д.м.н. М.М. Рыбка (№ государственной регистрации 01201282050).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 3 тезиса.

Объем и структура работы

Диссертация написана и оформлена в виде рукописи в соответствии с национальным государственным стандартом РФ ГОСТ Р 7.0.11-2012 года и включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 131 странице, иллюстрирована 20 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель включает 131 источника литературы, из них 16 отечественных и 115 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

После одобрения локального этического комитета ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (председатель – д.м.н. Филатов А.Г.) нами было проведено одноцентровое, когортное, проспективное, рандомизированное исследование. В исследование были включены 111 детей с ВПС. Все операции были проведены в ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» за период с 2015 по 2017 года.

Наша работа состояла из двух этапов. На первом этапе мы включали в исследование детей первого года жизни и детей раннего возраста (с 1 года до 3-х лет), которым проводилась операция хирургической коррекции ДМПП в условиях ИК. На втором – новорожденных детей с простой ТМА, которым была проведена операция артериального переключения.

Выбор больных с такими разными пороками объясняется тем, что дети с ДМПП являются наиболее простой категорией больных, чаще всего с минимальными проявлениями сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, технически более простым хирургическим этапом коррекции ВПС в условиях ИК, недлительным временем пережатия аорты и периодом ИК. Все эти факты минимизируют ишемическое повреждение миокарда во время оперативного вмешательства, что могло сказаться на результатах нашего исследования.

Пациенты с простой ТМА были взяты в исследование, так как это наиболее тяжелая категория больных с ВПС. Период новорожденности, дуктус-зависимая циркуляция, незрелость органов и систем – эти факторы, конечно, утяжеляют послеоперационное течение, но сама операция, по своей сути, является сосудистой и прямой кардиотомной травмы при таком виде хирургического вмешательства нет.

В выборку пациентов с ДМПП было включено 62 ребенка. Критерии включения пациентов в исследование: в исследование вошли дети первого года жизни и раннего возраста (с 1 года до 3-х лет); всем пациентам проводилась операция коррекции ДМПП в условиях ИК и ФХК; время пережатия аорты не более 30 минут. Критериями исключения были: изменение объема оперативного вмешательства;

увеличение времени пережатия аорты свыше 30 минут. Среднее время пережатия аорты в обеих группах составило 23 ± 5 мин. и $22 \pm 4,7$ мин., отталкиваясь от этих цифр мы взяли критерием исключения из нашего исследования время пережатия аорты более 30 минут.

В результате для статистического анализа были отобраны 58 пациентов (27 мальчиков и 31 девочка), 4 пациента исключены. Пациенты были рандомизированы на две группы. Первая группа ингаляционной анестезии (ДМПП ИА), вторая – тотальной внутривенной анестезии (ДМПП ТВВА). Характеристика больных с ДМПП в группах исследования представлена в таблице 1.

Во вторую выборку пациентов с простой ТМА были взяты 49 новорожденных. Критерии включения пациентов в исследование: в исследование вошли новорожденные дети с ТМА; всем пациентам проводилась операция артериального переключения в условиях ИК и ФХК. Критериями исключения были: смена плана операции; выраженная дыхательная недостаточность и/или ИВЛ на дооперационном этапе; тяжелая сердечная недостаточность, требующая инотропной поддержки на дооперационном этапе; объем интраоперационной кровопотери свыше 30% от ОЦК.

В результате для статистического анализа были отобраны 42 пациента (28 мальчиков и 14 девочек), 7 пациентов исключено. Характеристика групп пациентов с ТМА представлена в таблице 2.

За весь период наблюдения пациентов в операционной и ОРИТ осуществлялся стандартный мониторинг, принятый для данной категории больных: инвазивное измерение АД, ЦВД, ЭКГ, пульсоксиметрия, контроль параметров вентиляции, ежедневно и при необходимости проводилось ЭХО-КГ. В операционной после

интубации, во время и после окончания ИК, каждые три часа нахождения пациента в ОРИТ оценивалось КЩС и газовый состав артериальной крови, концентрация сывороточного лактата. На дооперационном этапе и каждые сутки пребывания в ОРИТ контролировались основные биохимические показатели функции печени и почек (общий белок (г/л), креатинин (мкмоль/л), АлАТ (Ед/л). Маркером кардиопротективного эффекта газовых анестетиков был выбран тропонин I, как наиболее специфический и высокочувствительный фермент повреждения миокарда. Количественное определение тропонина I в выборке пациентов с ДМПП проводилось после интубации в операционной, через 4 и 24 часа после снятия зажима с аорты. У пациентов с простой ТМА концентрация тропонина I определялась через 4, 12 и 24 часа после снятия зажима с аорты.

Анализу были подвергнуты темп диуреза в послеоперационном периоде, дозы инотропной поддержки, время ИВЛ и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Пациенты групп ТВВА получали в составе анестезиологического пособия мидазолам, пропофол (применялся у детей старше 6 месяцев), фентанил и рокуроний. У детей из групп ИА помимо этих препаратов использовался севофлуран на всех этапах операции. Во время ИК он подавался в контур аппарата ИК в дозе 1-2 об%. Характеристика анестезиологического обеспечения операций по коррекции ДМПП описаны в таблице 3, у пациентов с ТМА в таблице 4.

После коррекции порока проводилась оценка функции жизненно важных органов и систем. Самым частым осложнением после операции

коррекции ВПС является сердечная недостаточность. Течение сердечной недостаточности у детей особенно у новорожденных имеет ряд особенностей, обусловленных относительной незрелостью сердечно-сосудистой и других систем, структурными особенностями миокарда и его метаболизма. Основными критериями острой СН после коррекции ВПС: низкая ФВ ЛЖ < 40-45%, высокие дозы инотропной поддержки (адреналин $\geq 0,1$ мкг/кг/мин), применение экстракорпоральных методов вспомогательного кровообращения.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп с ДМПП.

	Группа ИА	Группа ТВВА	р
п	31	27	
Жен.	15 (48%)	16 (59%)	
Муж.	16 (52%)	11 (41%)	
Возраст, мес.	11,5 $\pm$ 6,07	11 $\pm$ 7,54	p=0,185
Вес, кг	10,15 $\pm$ 2,57	9 $\pm$ 3,08	p=0,137
ИК, мин.	44 $\pm$ 7	44 $\pm$ 7,2	P=0,824
Время пережатия Ао, мин.	23 $\pm$ 5	22 $\pm$ 4,7	P=0,931

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп с ТМА.

	Группа ИА	Группа ТВВА	р
п	22	20	
Жен.	6 (27%)	8 (40%)	
Муж.	16 (78%)	12 (60%)	
Возраст, дн.	7,6 $\pm$ 3,4	7,2 $\pm$ 2,6	p=0,789
Вес, кг	3,3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	p=0,768
ИК, мин.	170 $\pm$ 24	160 $\pm$ 24	p=0,153
Время пережатия Ао, мин.	81 $\pm$ 7	86 $\pm$ 11	p=0,224
Время реперфузии, мин.	49 $\pm$ 14	44 $\pm$ 10	p=0,273

Таблица 3. Дозы анестезиологических препаратов у пациентов с ДМПП.

	ИА (n=31)	ТВВА(n=27)	
<i>Пропофол</i>	1-2 мг/кг	2-4 мг/кг	

<i>Фентанил</i>	3 мкг/кг	5-10 мкг/кг	Индукция в анестезию
<i>Рокуроний</i>	0,9 мг/кг	0,9мг/кг	
<i>Севофлуран</i>	8 об.%	-	
<i>Пропофол</i>	-	5-12 мг/кг/ч	Поддержание анестезии
<i>Фентанил</i>	5 мкг/кг/ч	10-15 мкг/кг/ч	
<i>Рокуроний</i>	0,6 мг/кг/ч	0,6 мг/кг/ч	
<i>Севофлуран</i>	1,5-2,5 об.%	-	

Таблица 4. Дозы анестезиологических препаратов у пациентов с ТМА.

	ИА (n=22)	ТВВА (n=20)	
<i>Мидазолам</i>	0,2-0,4 мг/кг	0,2-0,4 мг/кг	Индукция в анестезию
<i>Фентанил</i>	3 мкг/кг	10-15 мкг/кг	
<i>Рокуроний</i>	0,9 мг/кг	0,9мг/кг	
<i>Севофлуран</i>	8 об.%	-	
<i>Мидазолам</i>	-	0,3-0,4 мг/кг/ч	Поддержание анестезии
<i>Фентанил</i>	5 мкг/кг/ч	10-15 мкг/кг/ч	
<i>Рокуроний</i>	0,6 мг/кг/ч	0,6 мг/кг/ч	
<i>Севофлуран</i>	1,5-2,5 об.%	-	

Статистический анализ полученных данных

Статистическая и графическая обработка данных проводилась с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 22.0 и программы Microsoft Excel 2016. В случаях нормального распределения вычислялись средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m), достоверность отличий средних величин оценивалась по критерию Стьюдента. При несоответствии выборки критериям нормального распределения вычислялись медиана (Me), стандартное отклонение (σ) и интерквартильный размах. Достоверность различий сравниваемых групп (p) оценивалась при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Также

проводилось вычисление линейной корреляции Пирсона (r) и Спирмена. Критический уровень значимости считался $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной задачей нашего исследования было выявление кардиопротективного эффекта севофлурана. Основным биохимическим маркером для этого был выбран высокочувствительный тропонин I.

У пациентов с ДМПП исходно различий в концентрации тропонина I на дооперационном этапе не было ($p=0,154$). Через 4 часа после снятия зажима с аорты уровень тропонина I в группе ДМПП ИА был ниже и составил $3,32 \pm 1,94$ нг/мл, но статистической значимости не достигал в сравнении с концентрацией тропонина I $3,80 \pm 2,95$ нг/мл в группе ДМПП ТВВА ($p=0,307$). К концу первых суток концентрация тропонина I в группе ДМПП ИА снижалась быстрее $1,96 \pm 0,8509$ нг/мл и достигала статистически значимой разницы в сравнении с группой ДМПП ТВВА $2,55 \pm 1,6676$ нг/мл ($p=0,02$) (Рисунок 1).

В выборке пациентов с ДМПП основные гемодинамические показатели (ср. АД, ЦВД, ЧСС) между группами статистически значимо не отличались как исходно, так и на этапе кожного шва и к концу первых суток пребывания в ОРИТ ($p>0,05$), несмотря на это дозы КТП у пациентов этих групп отличались ($p=0,0003$). Всем пациентам с ДМПП в качестве инотропного препарата назначался допамин. В группе ДМПП ТВВА доза допамина на момент выезда в ОРИТ составила 6 ± 1 мкг/кг/мин, в группе ДМПП ИА 4 ± 1 мкг/кг/мин. Всем пациентам с ДМПП через 12-18 часов прекращалась инфузия кардиотонических препаратов в связи с нормальными параметрами гемодинамики.

Время ИВЛ в группах с ДМПП значительно отличалось ($p=0,0001$), длительность ИВЛ в группе ДМПП ИА составила $7\pm4,0$ ч., а в группе ДМПП ТВВА - $12\pm5,7$ ч. (Рисунок 2).

Индекс paO_2/FiO_2 у пациентов с ДМПП на момент выезда пациентов в ОРИТ не отличался ($p=0,375$), и в группе ИА составил 356 ± 57 , а в группе ТВВА - 372 ± 48 .

Время пребывания в ОРИТ детей, оперированных по поводу ДМПП, между группами не отличалось, и составило в группе ДМПП ИА $21\pm4,758$ ч., в группе ДМПП ТВВА $24\pm4,381$ ч. ($p=0,0001$).

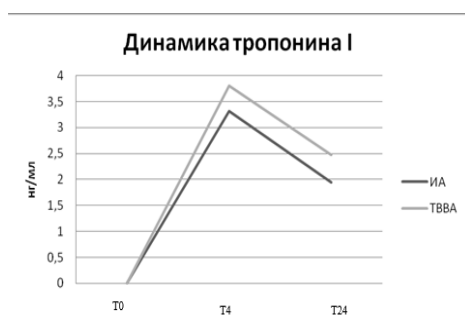


Рисунок 1. Динамика тропонина I у пациентов с ДМПП.
T0 $p=0,154$; T4 $p=0,307$; T24 $p=0,02$.

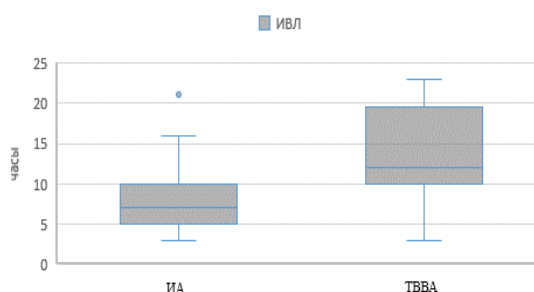


Рисунок 2. Длительность ИВЛ у детей с ДМПП ($p=0,0001$).

После получения результатов в выборке пациентов с ДМПП мы включили в исследование более тяжелую категорию пациентов и проанализировали большее количество параметров, которые могли обнаружить кардиопротективный эффект севофлурана.

В выборке пациентов с ТМА показатели тропонина I в группе ИА через 4 часа после снятия зажима с аорты составили $5,72$ [$4,93$; $10,75$] нг/мл, что значительно отличалось от полученных цифр концентрации тропонина I в группе ТМА ТВВА $23,56$ [$18,32$; $28,47$] нг/мл ($p=0,000$). Через 12 часов после снятия зажима с аорты показатели тропонина I в группе ТМА ИА снизились не значительно $5,6$ [$4,25$; $9,78$] нг/мл, но статистически значимо отличались от концентрации тропонина I в

группе ТМА ТВВА 16,1 [8,43; 17.87] нг/мл ($p=0,001$). К концу первых суток после оперативного вмешательства разница в уровнях тропонина I между группами сохранялась и была значима ($p=0,000$) (Рисунок 3).

Основные гемодинамические показатели в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ТМА не имели статистических отличий, кроме температурного градиента (между температурой в прямой кишке и кожи стопы ($p<0,001$)) (таблица 5).

Таблица 5. Основные гемодинамические показатели у пациентов с ТМА.

	Гемодинамические показатели	ИА	ТВВА	p
ИСХОДНО	ср. АД, мм.рт.ст.	49±4	51±3	0,342
	ЦВД, мм.рт.ст.	4±1	3±1	0,356
	ЧСС, уд./мин.	152±7	149±8	0,297
	ΔT, °C	5,1±2	4,5±2	0,197
КОЖНЫЙ ШОВ	ср. АД, мм.рт.ст.	50±6	54±9	0,333
	ЦВД, мм.рт.ст.	9±2	8±1	0,32
	ЧСС, уд./мин.	147±8	149±9	0,924
	ΔT, °C	2,6±0,6	4,1±0,6	<i>p<0,001</i>
1-е сутки в ОРИТ	ср. АД, мм.рт.ст.	55±7	52±7	0,278
	ЦВД, мм.рт.ст.	7±2	8±3	0,459
	ЧСС, уд./мин.	134±8	140±7	0,099
	ΔT, °C	3,3±0,5	4,0±0,8	0,121

В качестве инотропной поддержки пациенты обеих групп получали адреналин. В группе ТМА ИА доза адреналина на момент выезда пациентов в ОРИТ составила 0,08±0,037 мкг/кг/мин, в течение первых суток инотропная поддержка прогрессивно снижалась; в группе ТМА ТВВА доза адреналина к концу операции составила 0,15±0,055 мкг/кг/мин ($p=0,000$). Через 12 часов после операции доза адреналина в группе ТМА ИА составила 0,05±0,026 мкг/кг/мин, а в группе ТМА ТВВА - 0,10±0,038 мкг/кг/мин ($p=0,001$). За первые сутки доза инотропной поддержки также снизилась, но осталась статистически

значимо более высокой $0,05 \pm 0,025$ мкг/кг/мин, чем в группе ТМА ИА $0,03 \pm 0,018$ мкг/кг/мин ($p=0,01$) (Рисунок 4).

Доступным объективным показателем определения сердечного выброса у детей с ВПС является ФВ ЛЖ. Исходно различий в ФВ ЛЖ между группами не было ($p=0,83$). В первые сутки после коррекции порока ФВ ЛЖ в группе ТМА ИА была значимо выше 58 ± 4 %, чем в группе ТМА ТВВА 50 ± 6 % ($p=0,000$). Во вторые сутки разница сохранялась и была статистически значима: ТМА ИА - 58 ± 4 %, ТМА ТВВА - 52 ± 6 % ($p=0,002$). В группе ТМА ИА ФВ ЛЖ на третьи сутки после операции составила 58 ± 5 %, в группе ТМА ТВВА - 53 ± 6 ($p=0,006$) (Рисунок 5).

У одного пациента (4,5%) из группы ИА после выезда в ОРИТ была зафиксирована ФВ ЛЖ менее 40%, в группе ТМА ТВВА ФВ ЛЖ менее 40% была диагностирована у двух пациентов (10%).

Как косвенный признак нормального сердечного выброса использовался такой показатель, как темп диуреза. Нормальная скорость диуреза сохраняется только при адекватном сердечном выбросе и достаточном почечном кровотоке. Диурез в послеоперационном периоде отличался между группами. Скорость его в первые сутки была выше в группе ТМА ИА $4,8 \pm 1,7$ мл/кг/ч, чем в группе ТМА ТВВА $2,6 \pm 1,8$ мл/кг/ч ($p=0,001$), различия между группами во вторые сутки сохранялись ($p=0,06$), но были уже статистически незначимы. На третий день темп диуреза в группах стал идентичным: у пациентов с ИА $3,4 \pm 1,4$ мл/кг/ч, с ТВВА - $3,1 \pm 1,1$ мл/кг/ч (Рисунок 6).

Послеоперационный гиробаланс у пациентов, получавших анестезию с применением севофлурана, составил 33 ± 15 мл, и в сравниваемой группе был сопоставим - 35 ± 20 мл ($p=0,781$).

Интересен факт динамики концентраций лактата и глюкозы в послеоперационном периоде у пациентов с ТМА в нашем исследовании. Гиперлактатемия в послеоперационном периоде наблюдалась в обеих группах. В группе ТМА ИА уровень лактата на момент выезда пациента в ОРИТ был значимо выше в сравнении с группой ТМА ТВВА и составил $6,4 \pm 1,8$ ммоль/л, против $4,1 \pm 1,7$ ммоль/л ($p=0,000$). Через 12 часов показатели лактата в группе ТМА ИА прогрессивно снижались $4,5 \pm 1,5$ ммоль/л, а у пациентов подвергшихся ТВВА росли $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л ($p=0,006$). К концу первых суток уровень лактата в группе ТМА ТВВА оставался статистически значимо выше $3,2 \pm 1,1$ ммоль/л, чем в группе ТМА ИА $2,1 \pm 1,0$ ммоль/л ($p=0,017$) (Рисунок 7).

Зависимость концентрации лактата от изменения уровня глюкозы крови была статистически не значима в обеих исследуемых группах ($r < 0,5$; $p > 0,05$). При анализе влияния доз кардиотонической поддержки на концентрацию лактата в первые сутки после оперативного вмешательства значимой корреляционной связи в исследуемых группах выявлено не было.

Динамика гликемии в послеоперационном периоде имела такую же тенденцию, как и изменения концентраций лактата в исследуемых группах. В группе ТМА ИА сразу после выезда регистрировался значительно более высокий уровень глюкозы в крови $12,1 \pm 2,2$ ммоль/л, в сравнении с группой ТМА ТВВА, где значения глюкозы крови составили $9,8 \pm 2,5$ ммоль/л ($p=0,015$). Но через 12 часов пребывания в ОРИТ в группе ТМА ИА концентрация глюкозы значительно

снижалась до $7,9 \pm 2,8$ ммоль/л, а в группе ТМА ТВВА возрастала – $12, \pm 2,4$ ммоль/л ($p=0,000$). К концу первых суток разница сохранялась: $6,6 \pm 2,0$ ммоль/л в группе ТМА ИА и $9,9 \pm 2,0$ ммоль/л в группе ТМА ТВВА ($p=0,000$) (Рисунок 8).

Таким образом, к 12 часу нахождения пациентов группы ТМА ИА в ОРИТ концентрации глюкозы и лактата значительно снижались. В группе ТМА ТВВА уровни лактата и глюкозы на момент выезда были ниже, чем в сравниваемой группе, но к 12 часу послеоперационного периода значительно возрастали. Хирургическая травма, искусственное кровообращение, гипотермия, кровопотеря все эти факторы значительно влияют на состояние микроциркуляции, при этом значительно снижается перфузия органов, и метаболизм в тканях останавливается на аэробном этапе. Вероятнее всего высокие цифры концентраций лактата и глюкозы сразу после выезда в ОРИТ в группе ТМА ИА, указывают на вазоплегию и лучшую микроциркуляцию на всех этапах операции (включая ИК), вызванную ингаляционным анестетиком. Данный факт был подтвержден значениями градиента температур на момент выезда пациентов в ОРИТ. Температурный градиент в группе ТМА ИА составил $2,35 \pm 0,8$ C°, а у пациентов группы ТВВА - $4,25 \pm 1$ C° ($p=0,000$).

Для оценки состояния кислотно-основного состояния и верификации метаболического или дыхательного ацидоза в нашем исследовании использовались показатели рН крови ($pH > 7,35$) и уровень $paCO_2$ ($paCO_2$ 35-45 мм.рт.ст., $BE \pm 3,5$ ммоль/л). В первые сутки после оперативного вмешательства, несмотря на лактатемию, у пациентов обеих групп наблюдался компенсированный метаболический ацидоз.

Диурез в послеоперационном периоде отличался между группами. Скорость его в первые сутки была выше в группе ТМА ИА ($p=0,001$), различия между группами во вторые сутки сохранялись ($p=0,06$), но были уже статистически незначимы, на третий день темп диуреза в группах стал идентичным (Рисунок 6).

Исходные показатели креатинина между группами не отличались. В первые сутки после операции у пациентов, которым проводилась ингаляционная анестезия, значения креатинина сыворотки крови были в пределах нормальных значений, но во вторые сутки пребывания в ОРИТ уровень креатинина значительно повышался до $107 \pm 57,2$ мкмоль/л. На третьи сутки концентрация креатинина снижалась и была сопоставима с концентрацией креатинина у пациентов группы ТМА ТВВА. Нарушений функций печени в послеоперационном у пациентов обеих групп зафиксировано не было.

Для оценки оксигенирующей способности легких использовался индекс PaO_2/FiO_2 . В группе ТМА ИА в первые сутки после оперативного вмешательства он был в пределах нормы: в 1-й час после выезда в ОРИТ 314 ± 75 , через 6 часов 346 ± 56 , через 12 часов 367 ± 62 , к концу первых суток 376 ± 73 . В группе же ТМА ТВВА на протяжении первых суток нахождения в ОРИТ он был ниже 300: через 1 час после выезда в ОРИТ 241 ± 53 , через 6 часов 256 ± 34 , через 12 часов 233 ± 36 , через 24 часа 270 ± 131 . Показатели индекса PaO_2/FiO_2 во всех точках статистически значимо отличались ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,001$). Возможно, это связано с низким сердечным выбросом в группе ТМА ТВВА и меньшими темпами диуреза в первые сутки после операции, что и привело к нарушению оксигенирующей функции легких со снижением индекса оксигенации.

Время ИВЛ между группами отличалось. В группе ТМА ИА продолжительность искусственной вентиляции легких составила 3 [2,7; 5] суток, в группе ТМА ТВВА 5 [4,9; 7,5] суток, полученные данные статистически значимо отличались между группами ($p=0,005$).

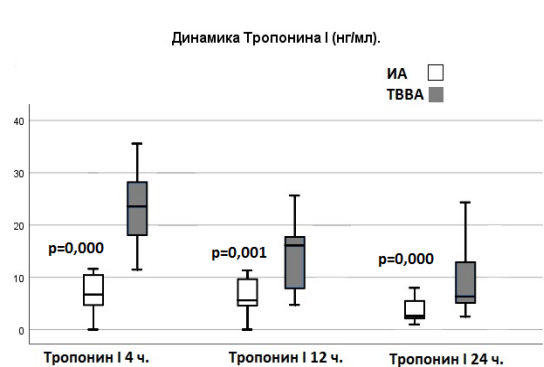


Рисунок 3. Концентрация тропонина I через 4, 12 и 24 часа после снятия зажима с аорты.

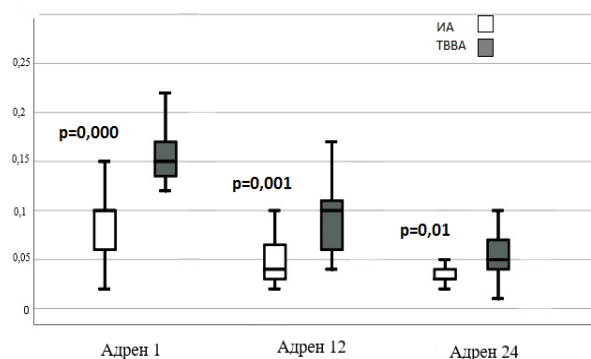


Рисунок 4. Динамика КТП в исследуемых группах пациентов с ТМА.

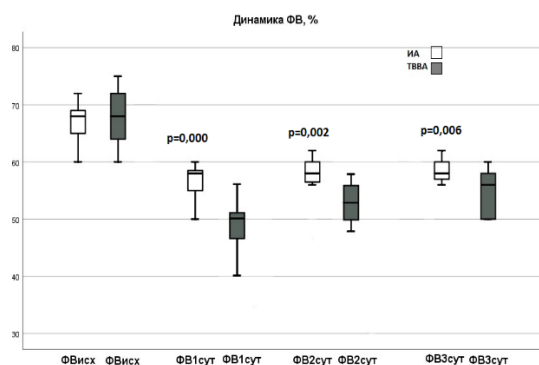


Рисунок 5. Динамика ФВ ЛЖ исходная и в послеоперационном периоде у пациентов с ТМА.

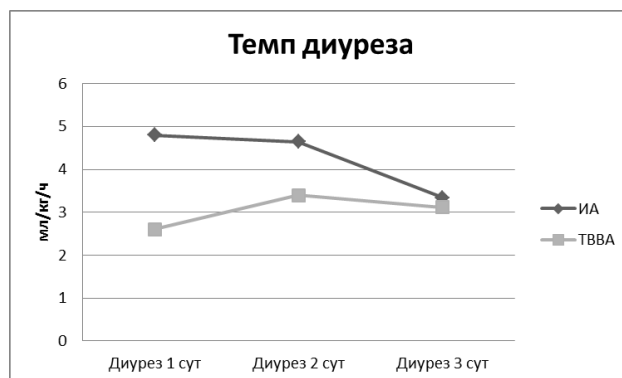


Рисунок 6. Темп диуреза в первые 3-е суток после оперативного вмешательства у пациентов с простой ТМА.

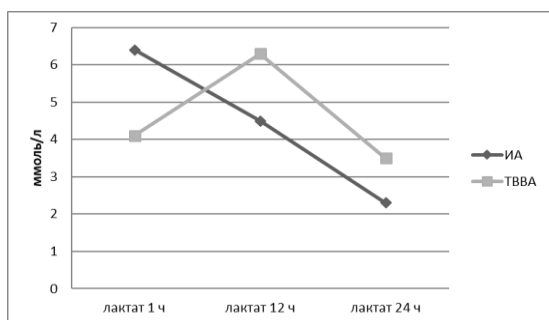


Рисунок 7. Динамика концентрации лактата у пациентов с ТМА.

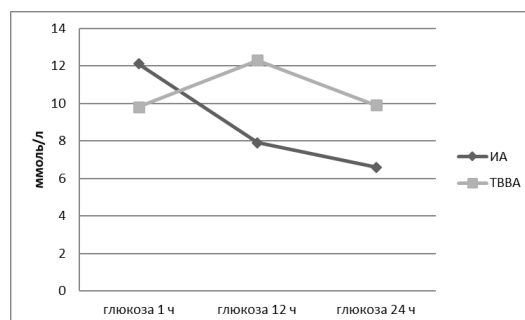


Рисунок 8. Динамика гликемии в первые сутки после оперативного вмешательства у пациентов с ТМА.

ВЫВОДЫ.

1. Использование севофлурана на всех этапах анестезии у детей в возрасте до 3-х лет при хирургической коррекции ДМПП в условиях ИК обладает кардиопротективным эффектом, который доказывается менее выраженным подъемом концентрации тропонина I через 4 часа после снятия зажима с аорты, и значимым через 24 часа после операции. При использовании севофлурана снижается потребность в кардиотонической поддержке и уменьшается время искусственной вентиляции легких.
2. При применении севофлурана в комплексе анестезиологического пособия операций коррекции транспозиции магистральных артерий уровень маркера повреждения миокарда тропонина I более чем в 2 раза ниже на всех этапах измерения, чем в группе тотальной внутривенной анестезии.
3. Анестезиологическое пособие с применением севофлурана вызывает выраженную вазодилатацию и, как следствие, лучшую перфузию тканей на всех этапах оперативного вмешательства, что приводит к скорейшей нормализации метаболических нарушений в 1-ые сутки после операции.

4. Применение севофлурана на всех этапах оперативного вмешательства у новорожденных детей во время операции коррекции ТМА в условиях искусственного кровообращения способствует более высокой фракции выброса левого желудочка в первые 72 часа послеоперационного периода, меньшей потребности в инотропной поддержке, протективному действию на функцию почек и легких.
5. При использовании ингаляционной анестезии севофлураном у новорожденных детей уменьшается продолжительность ИВЛ и период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.
6. Кардиопротективный эффект севофлурана наблюдается, как и при применении его во время операций по коррекции ВПС с коротким временем пережатия аорты, так и при длительных объемных операциях у более тяжелой категории пациентов.
7. Оптимизация протокола анестезиологического обеспечения операции артериального переключения с применением севофлурана на всех этапах операции способствует благоприятному послеоперационному течению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. У детей с врожденными пороками сердца необходимо применять севофлуран в качестве компонента анестезиологического обеспечения, так как это улучшает показатели фракции выброса левого желудочка, нормализует тканевую перфузию во время оперативного вмешательства с ИК и приводит к быстрому восстановлению метаболических расстройств.
2. При коррекции ТМА необходимо применять севофлуран, так как его использование на всех этапах операции снижает риск развития нарушений функции почек и легких.

3. Тем не менее, учитывая наличие в спектре метаболитов севофлурана соединений, способных угнетать функцию почек, необходим биохимический мониторинг и определение уровня креатинина в первые трое суток после оперативного вмешательства.

4. У новорожденных и детей в возрасте до трех лет при коррекции ВПС применение севофлурана во время оперативного вмешательства с искусственным кровообращением способствует уменьшению времени ИВЛ и продолжительности пребывания в ОРИТ.

5. Методика применения севофлурана на всех этапах операции у пациентов с ТМА:

- индукция в анестезию: мидазолам 0,2-0,3 мг/кг, масочная вентиляция с предварительным заполнением контура наркозного аппарата 8 об. % севофлурана, фентанил 3 мкг/кг, рокуроний 0,9 мг/кг;
- поддержание анестезии: фентанил 5 мкг/кг/ч, инсуфляция севофлурана в контур наркозного аппарата 1,5-2,5 об. %, рокуроний 0,6 мг/кг/ч;
- подача севофлурана 1-2 об. % в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Степаничева О.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Зотов Д.В., Мумладзе К.В., Лосева А.С., Рогальская Е.А., Ломакин М.В. Использование севофлурана как кардиопротектора у детей при операциях с искусственным кровообращением. Детские болезни сердца и сосудов, 2019; 16 (2): 118-123
2. Степаничева О.А., Рыбка М.М. Кардиопротективные эффекты севофлурана при коррекции врожденных пороков у детей. Клиническая физиология кровообращения, 2019; 16 (2): 85-93.
3. Степаничева О.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В., Ломакин М.В., Лосева А.С., Гончаров А.А., Рогальская Е.А. Применение севофлурана как кардиопротектора у новорожденных детей при хирургической коррекции транспозиции магистральных

артерий в условиях искусственного кровообращения. Клиническая физиология кровообращения, 2019; 16(1):52-62.

4. Степаничева О.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Ломакин М.В., Мумладзе К.В., Рогальская Е.А., Гончаров А.А. Использование севофлурана как кардиопротектора у детей при хирургической коррекции транспозиции магистральных артерий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20(5): 122.

5. Степаничева О.А., Рыбка М.М., Рогальская Е.А., Мумладзе К.В., Хинчагов Д.Я., Зотов Д.В. Использование севофлурана как кардиопротектора у детей при операциях с искусственным кровообращением. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17(S3): 79.

6. Степаничева О.А., Хинчагов Д.Я., Диасамидзе К.Э., Рыбка М.М. Сравнение разных методик анестезии у детей с дефектом межпредсердной перегородки. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2014; 4(S6): 124.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АлАТ- аланинаминотрансфераза

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ИА – ингаляционная анестезия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КЩС – кислотно-щелочное состояние

КТП – кардиотоническая поддержка

ЛЖ – левый желудочек

СН – сердечная недостаточность

ТВВА – тотальная внутривенная анестезия

ТМА – транспозиция магистральных артерий

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

PaO₂/ FiO₂ – индекс оксигенации