

Попов Алексей Евгеньевич

**Результаты использования нового кардиopleгического раствора с
высокой буферной емкостью, при операциях на открытом сердце у
детей первого года жизни**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

14.01.20 - анестезиология и реаниматология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2015

Диссертация выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Научном Учреждении «Научный Центр сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева».

Научные руководители

д.м.н. академик РАН

Бокерия Лео Антонович

д.м.н., проф.

Мовсесян Рубен Рудольфович

Официальные оппоненты:

Миролюбов Леонид Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, кафедра детской хирургии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заведующий.

Гороховатский Юрий Иванович - кандидат медицинских наук, кафедра анестезиологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент, отделение анестезиологии реанимации и интенсивной терапии НЦГ и СССР, заведующий.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «30» октября 2015 года в «14:00» часов, на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при Федеральном Государственном Бюджетном Научном Учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://www.bakulev.ru> и в библиотеке ФГБНУ «Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева».

Автореферат разослан «____» _____ 2015 г

Ученый секретарь Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

Актуальность проблемы

Хирургическая коррекция многих заболеваний сердца как у взрослых, так и у детей не возможна без временного прекращения его деятельности. Подобные вмешательства принято называть операциями на «открытом» («сухом») сердце. Как следует из этого термина, сердце во время основного этапа выключено из кровообращения. Его функцию в этот период замещает аппарат «сердце-легкие» (искусственное кровообращение). Полное выключение сердца из работы неизбежно сопровождается запустеванием коронарного русла и развитием интраоперационной ишемии миокарда. Продолжительная ишемия чревата необратимыми морфологическими изменениями кардиомиоцитов. В таких условиях определяющим становится временной фактор. На заре развития сердечно-сосудистой хирургии операции стремились проводить с насколько возможно непродолжительной остановкой сердца, либо на работающем сердце. Переломным моментом в становлении современной кардиохирургии стало изобретение способов, позволяющих избежать негативных последствий интраоперационной ишемии. К таковым, в первую очередь, следует отнести кардиоплегию и локальное охлаждение сердца. С появлением в арсенале хирургов первых растворов, которые при введении в коронарное русло в момент начала ишемии обеспечивали незамедлительное прекращение сердечной деятельности, стало возможным увеличить безопасный период аноксии миокарда. Сердце остановилось, интенсивность метаболизма значительно снизилась, равно как и энергозатраты – хирург может работать дольше. Однако весь потенциал кардиоплегической защиты сердца раскрылся лишь тогда, когда в растворы начали добавлять компоненты, обеспечивающие нейтрализацию опасных продуктов, накапливающихся в миокарде в период

ишемии (анаэробный метаболизм). В первую очередь таким продуктом является катион водорода в составе молочной кислоты (конечный дериват анаэробного гликолиза). Со временем было предложено множество различных буферных систем, различающихся своей емкостью и химической устойчивостью. От простейшего гидрокарбонатного буфера к системам на основе природных пептидов – вот путь эволюционирования методики защиты миокарда, которая известна нам как «кардиоплегия».

Одним из направлений новейших разработок в этой области является использование внутриклеточных кардиоплегических растворов с высокой буферной емкостью. Из имеющихся на сегодняшний день в арсенале кардиохирургии кардиоплегических растворов, изготавливаемых в промышленных масштабах, только НТК-раствор (торговое название «Кустодиол») обладает повышенной буферной ёмкостью, которая превосходит в два раза буферную ёмкость крови. В этом препарате базовым компонентом буферной системы является гетероциклическая альфа-аминокислота - L- α -амино- β -имидазолилпропионат (гистидин). Принято считать, что буферные системы на основе нативных аминокислот являются более физиологичными и оптимальны для использования в растворах, предназначенных для интраоперационной защиты жизненно-важных органов (в первую очередь - сердца).

Современные исследователи изучают возможность использования в кардиоплегическом растворе нескольких буферных субстратов, обладающих сродством к белковым системам миокарда. Из известных дипептидов, имеющих высокую буферную активность, наибольший интерес представляют β -аланил-L-гистидин (тривиальное название - карнозин) и его уксуснокислый дериват - N-ацетил- β -аланил-L-гистидин. Такое сочетание компонентов может повысить буферную ёмкость раствора в связи с более широким интервалом константы диссоциации имидазольных групп в их

составе. Использование кардиоплегических растворов на основе таких буферов перспективно для стабилизации метаболизма миокардиоцитов в условиях кардиоплегической ишемии и в реперфузионном периоде.

Несмотря на многообразие применяемых методов, не существует универсального рецепта эффективной защиты миокарда от интраоперационной ишемии, что подтверждает актуальность рассматриваемой проблемы.

Данное исследование посвящено изучению эффективности интраоперационной защиты «незрелого» миокарда от ишемического повреждения при хирургическом лечении больных врожденными пороками сердца с использованием внутриклеточных кардиоплегических растворов с высокой буферной емкостью, составленных на основе естественных дипептидов.

Цель исследования:

проанализировать эффективность использования гистидинсодержащих пептидов в качестве компонентов кардиоплегического раствора при операциях у новорожденных и детей первого года жизни с врожденными пороками сердца.

Задачи исследования:

1. Экспериментально обосновать использование нового кардиоплегического раствора (АСН) со сниженной концентрацией ионов натрия;
2. Разработать методику интраоперационной защиты миокарда от ишемии у данной категории пациентов с использованием кардиоплегического раствора, в состав которого входят естественные дипептиды;

3. Провести сравнительное исследование кардиопротекторных свойств кристаллоидных кардиоплегических растворов при хирургическом лечении новорожденных и детей первого года жизни с ВПС;
4. Выполнить морфологический анализ эффективности применения внутриклеточных кардиоплегических растворов с природными дипептидами у детей первого года жизни с ВПС.

Методы исследования:

При выполнении работы применены общеклинические, биохимические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна

Ранее выполненные исследования эффективности кардиоплегических растворов, буферная составляющая которых представлена производными аланил-L-гистидина и его уксуснокислого деривата, носили лишь экспериментальный характер. Никогда ранее раствор на базе этих соединений (АСН-раствор) не использовался в клинической практике, тем более применимо к одной из самых сложных категорий пациентов – младенцев с врожденными пороками сердца. В данном исследовании впервые в Российской Федерации и в мире, в целом, проведена клиническая апробация нового отечественного раствора. С его использованием успешно выполнено 20 сложнейших вмешательств на открытом сердце у детей первого года жизни. Эффективность раствора, ранее доказанная в эксперименте, подтверждена клинически. Были внесены принципиальные коррективы в фармакопейную пропись нового раствора (концентрация натрия приведена к физиологическому значению), благодаря чему эффективность, в сопоставлении с использованием исходной прописи раствора, была приближена к оптимальной. Был сформулирован и внедрен в

клиническую практику протокол применения раствора. Раствор в новой модифицированной прописи, под окончательным названием «Раствор Бокерия-Болдырева» был представлен в Федеральный Институт Промышленной Собственности (Роспатент) – одобрена заявка на патент.

Практическая значимость

Внедрение в клиническую практику нового раствора с буферной емкостью, превышающей таковую у существующих аналогов, позволит снизить нежелательные последствия интраоперационной ишемии миокарда и, тем самым, сделать более безопасным проведение операций с искусственным кровообращением у новорожденных и детей первого года жизни с ВПС. Последнее является очень важным, поскольку применяемые во «взрослой» кардиохирургии методы кардиopleгии не позволяют в полной мере защитить «незрелый» миокард во время пережатия аорты в виду его структурных и метаболических особенностей.

В исследовании на основании практического опыта ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» РАМН в использовании гистидинсодержащих кардиopleгических растворов определены оптимальные условия применения такого раствора у младенцев. Разработан алгоритм использования гистидинсодержащего кардиopleгического раствора и протокол проведения метода защиты миокарда с этим раствором у новорожденных и детей первого года жизни с ВПС.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБНУ «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» и могут быть использованы другими клиническими центрами.

Основные положения, выносимые на защиту.

Использование дипептидов в кардиоплегическом растворе при проведении операций в условиях длительной ишемии у новорожденных и детей первого года жизни способствует эффективной защите миокарда больных от интраоперационного ишемического повреждения. Выполненное комплексное сравнительное исследование первого произведенного в РФ кардиоплегического раствора на основе аминокислотного буфера продемонстрировало его лучший кардиопротекторный эффект при коррекции сложных ВПС по сравнению с зарубежным аналогом (НТК-раствором) по результатам клинических, биохимических и морфологических данных.

Реализация результатов исследования

На основе результатов выполненного клинического исследования, которые подтвердили разработанные теоретические положения и данные предварительных экспериментальных работ, был создан протокол использования кардиоплегического АСН-раствора (запатентован под названием «Кардиоплегический раствор Бокерия-Болдырева») при хирургической коррекции сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику и нашли применение в отделениях хирургического лечения врожденных пороков сердца у новорожденных и детей первого года жизни.

Разработанный кардиоплегический АСН-раствор и предложенный протокол его применения внедрен в клиническую практику ряда Центров и получил высокую оценку при его использовании.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК и один патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 100 страницах машинописного текста и включает: введение, 3 основные главы, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель литературы. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 9 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В основу данного исследования лег опыт использования разработанного в НЦССХ РАМН внутриклеточного кардиоплегического раствора при операциях на открытом сердце у 20 пациентов в возрасте до года (3 – 384 дней, $146 \pm 31,5$) весом (3,3 – 10 кг, $5,8 \pm 0,5$), которым была выполнена радикальная коррекция врожденных пороков сердца.

Исследование проводилось на 40 пациентах, которых разделили на две группы (по 20 человек), в зависимости от использованного кардиоплегического раствора: в I группе использовался раствор АСН (разработка НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН), во II группе – раствор «Custodiol®» (Köhler Chemie, Германия).

Таблица 1. Средние значения антропометрических данных, исходных показателей системного АД и маркеров некроза миокарда в сыворотке крови.

	АСН	Custodiol	Критерий Student
1	2	3	4
Возраст	154,4 $\pm$ 50,4	138,1 $\pm$ 39,5	p>0,62
Вес	5,8 $\pm$ 0,9	5,7 $\pm$ 0,6	p>0,809
ФВ - исходно	67,9 $\pm$ 0,4	67,6 $\pm$ 1,2	p>0,631
АД-сист исход	77,8 $\pm$ 6,7	84,9 $\pm$ 4,7	p>0,098
АД-диаст исход	42,9 $\pm$ 3,5	49,5 $\pm$ 2,8	p<0,006
КФК-МВ исход	8,1 $\pm$ 5,1	4,9 $\pm$ 1	p>0,337
Тп-Т исход	0,32 $\pm$ 0,54	0,07 $\pm$ 0,06	p>0,437

Как видно из таблицы 1 исследуемые группы не имели достоверных различий по приведенным выше критериям. Нозологический состав групп был представлен следующими ВПС (табл. 2): транспозиция магистральных артерий (ТМА) – по 3 детей (15%) в каждой группе, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – 3 больных (15%) в I группе и 2 (10%) – во II-й, открытый атриовентрикулярный канал типа «А» по Растелли (ОАВК) – по 7 (35%) пациентов в каждой группе; тетрада Фалло (ТФ) – 7 пациентов (35%) в I-й и 8 (40%) – во II-й группе.

Табл. 2. Нозологический состав исследуемых групп

Основной клинический диагноз	Количество больных (%)	
	I группа	II группа
1	2	3
Транспозиция магистральных артерий	3 (15%)	3 (15%)
Дефект межжелудочковой перегородки	3 (15%)	2 (10%)
Тетрада Фалло	7 (35%)	8 (40%)
Открытый атриовентрикулярный канал тип «А» по Растелли	7 (35%)	7 (35%)
Итого:	20 (100%)	20 (100%)

Интраоперационно проводили непрерывный мониторинг сердечного ритма, инвазивного АД, ЦВД и давления ЛП, а также исследовали биохимический состав крови. На разных этапах операции выполняли забор биопсийного материала (миокарда ВОПЖ - игольчатые биоптаты и ПП – инцизионные биоптаты) для последующего морфологического изучения. В раннем послеоперационном периоде также контролировали сердечную деятельность и биохимический состав крови.

Анестезиологическое пособие оказывалось по принятой в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН методике. Искусственное кровообращение (ИК) проводили по схеме «полые вены – аорта» с охлаждением больного до ректальной температуры 32-22 ° С. По достижении системной умеренной гипотермии выполняли кардиopleгию: раствор, охлажденный до 4-6 °С, вводили в корень аорты капельно. Отработанный кардиopleгический раствор полностью удалялся через устье коронарного синуса.

Кардиopleгия растворами АСН и «Custodiol» проводилась однократно из расчета 1 мл/г миокарда/мин или 40 мл/кг в течение 6-8 мин. Средний объем использованного раствора на одного пациента составил 350±84 мл.

Во всех случаях сердце дополнительно охлаждали снаружи. Для предотвращения согревания миокарда во время пережатия аорты и профилактики объемной перегрузки в период восстановления сердечной деятельности, обеспечивали дренаж левого предсердия.

По завершении основного этапа вмешательства «отпускали» аорту, а ИК продолжали в параллельном режиме в течение всего периода реперфузии и достижения нормотермии, после чего завершали ИК.

Продолжительность ИК и пережатия аорты в 1 и 2 группах были сопоставимы (134,3±17,1) и (61,8±5) минут, против (117,7±15,5) и (64,3±7,7) минут, соответственно ($p>0,165$).

Таблица № 3 Длительность ИК и пережатия Ао.

	АСН	Custodiol	достовер. различ. между группами
1	2	3	4
Время ИК, в мин.	134,3 ±17,1	117,7 ±15,5	$p>0,165$

	ACH	Custodiol	достовер. различ. между группами
1	2	3	4
Время пережатия аорты, мин	61,8 ±5	64,3 ±7,7	p>0,588

Эффективность защиты миокарда оценивали интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде на основании клинических данных, а также результатов биохимического исследования крови и морфологического анализа биопсийного материала.

При оценке эффективности защиты миокарда обращали внимание на:

- состояние центральной гемодинамики (систолическое, диастолическое артериальное давление)
- продолжительность параллельной перфузии
- потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации по завершении операции
- характер восстановления сердечной деятельности
- необходимость и продолжительность использования искусственного водителя ритма
- объем инотропной поддержки (его отражал катехоламиновый индекс [Cruz D.N. 2009])
- развитие ранних послеоперационных осложнений
- результат хирургического лечения, а так же продолжительность реанимационного и госпитального периода, раннюю послеоперационную летальность

Метаболизм миокарда и гомеостаз организма контролировали на протяжении всей операции и раннего послеоперационного периода на основании данных биохимического исследования крови и показателей ее

кислотно-основного состояния: pH, SaO₂, SvO₂, BE, лактат, маркеры некроза миокарда.

Повреждение миокарда отражал уровень MB фракции креатинфосфокиназы и тропонина Т, определяемый в динамике: до операции и каждые 4 часа после начала реперфузии миокарда на протяжении ближайших двух суток. Эти биохимические параметры были выбраны в связи с тем, что повышение их уровня в крови является чрезвычайно чувствительным и специфическим маркером повреждения кардиомиоцитов [R. D. Ross, 2001; C. Reithmann, 1997]. Они определялись в пробах венозной крови так как после перевода больного в профильное отделение из ОАРИТ артериальный катетер удалялся. Далее контроль осуществлялся 1 раз в сутки последующие 3 дня (итого – 5 суток после операции).

Морфологическое исследование биоптатов проводили путем светооптической и электронной микроскопии. Оценивали исходную морфологию и ее интраоперационные изменения. Степень ишемического повреждения оценивали по изменению содержания гликогена и состояния митохондрий кардиомиоцитов. Методом гистохимии на светооптическом уровне исследовали инцизионные биоптаты стенки правого предсердия, взятые до пережатия аорты и перед снятием зажима с аорты. В биоптатах определяли уровень триглицеридов, содержание гликогена и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ).

Результаты и обсуждение

При выполнении кардиopleгии АСН-раствором, полная электромеханическая остановка сердца у больных в среднем была зафиксирована на $15,3 \pm 2,7$ секунде, тогда как при использовании НТК-раствора (Кустодиол) изолиния отмечалась на $27,4 \pm 4,0$ секунде после введения кардиopleгического раствора ($p < 0,0001$), что по всей видимости

связано с более высоким содержанием калия и магния в растворе АСН и, как следствие, форсированием процессов инактивации натрий-калиевого насоса и замещения ионов кальция магнием на мембранах клетки и саркоплазматического ретикулума.

Восстановление сердечной деятельности после снятия зажима с аорты у всех больных произошло спонтанно. В первой группе – спустя $57 \pm 22,0$ секунд, а во второй группе – спустя $54,1 \pm 11,7$ секунды реперфузии миокарда. Время восстановления сердечного ритма после начала реперфузии у сердец, остановленных двумя разными кардиоплегическими растворами, было сопоставимо ($p > 0,8$), что, свидетельствовало о сбалансированности соотношений основных метаболитов в растворе АСН на уровне, достигнутом в растворе Custodiol, несмотря на более высокое содержание ряда ионов в кардиоплегическом АСН-растворе по сравнению с раствором Custodiol: содержание натрия - 60 ммоль/л против 15, кальция - 0,03 ммоль/л против 0,015, калия – 15 ммоль/л против 10, магния – 16 ммоль/л против 4.

Сократительная способность миокарда, которую отражала $ФВ_{ЛЖ}$ (оценивали посредством эхокардиографии), у пациентов двух групп восстанавливалась одинаково. К началу 3-х суток показатели $ФВ_{ЛЖ}$ достигали прежних значений у всех пациентов обеих групп.

Сходный характер в динамике в обеих группах демонстрировали кривые показателей системного давления в течение 5-ти последующих суток.

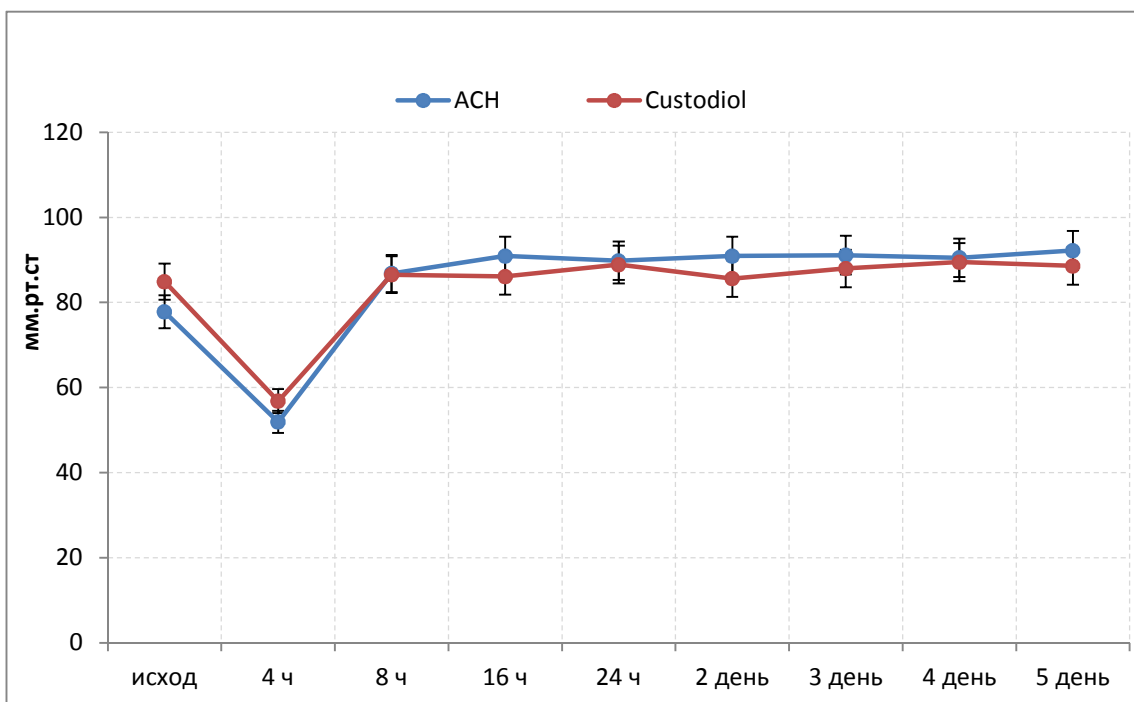


Рис. 1А. Систолическое артериальное давление у больных двух групп в первые часы и дни после операции.

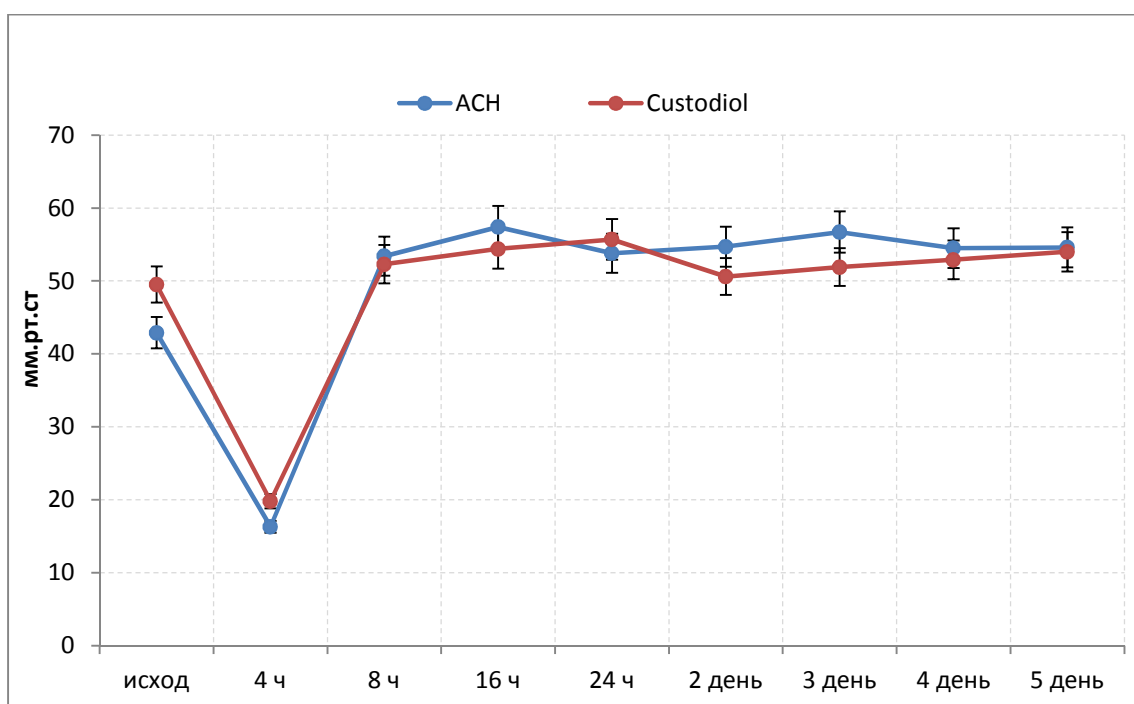


Рис. 1Б. Диастолическое артериальное давление у больных двух групп в первые часы и дни после операции.

Важный показатель, отражающий характер восстановления насосной функции сердца после операции – катехоламиновый индекс после отключения искусственного кровообращения у больных первой и второй

групп составил соответственно $13,5 \pm 7,2$ и $11,0 \pm 4,6$ мкг/кг/мин ($p > 0,654$) и во время всего периода наблюдения – в течение 5-ти суток достоверно не различался между группами ($p > 0,05$) (Рис. 6). Сходный уровень кардиотонической поддержки после операции у больных двух групп подтверждал высокую противоишемическую эффективность кардиоплегического АСН-раствора – сопоставимую с эффективностью раствора Custodiol.

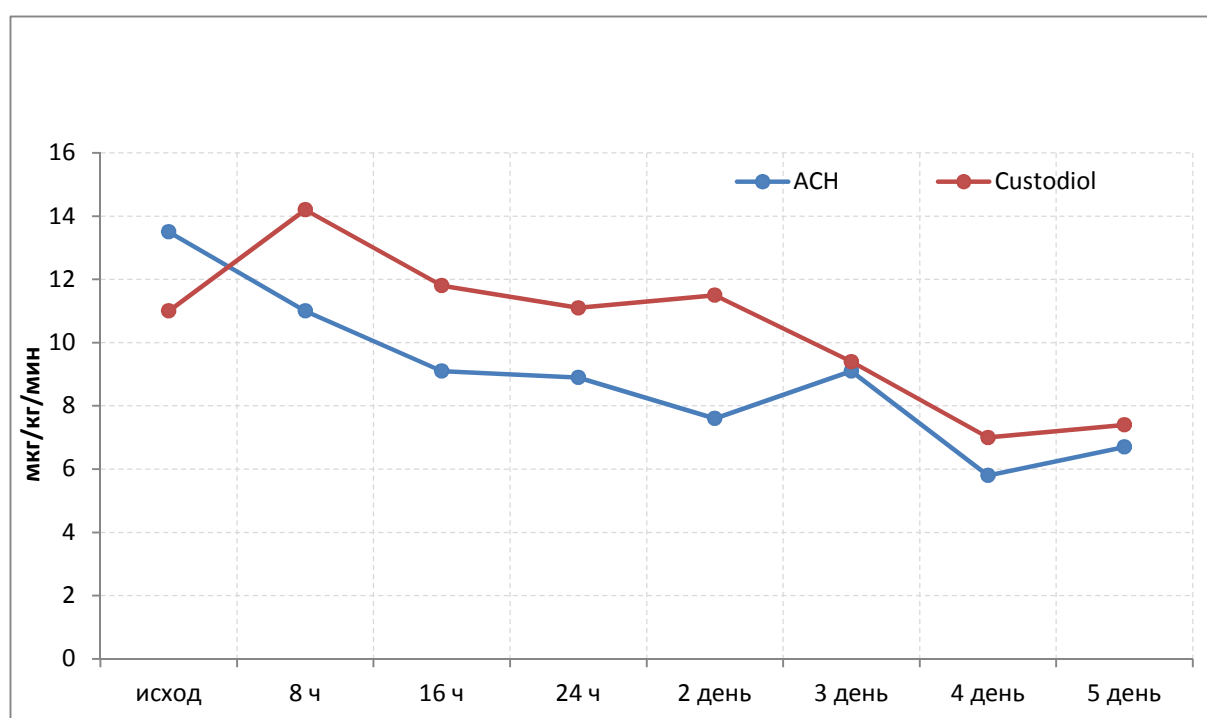


Рис. 2. Уровень кардиотонической поддержки у больных двух групп в первые часы и дни после операции.

При анализе биохимических показателей крови достоверных различий между группами по уровню КФК-МВ и TN-T также выявлено не было ($p > 0,05$). Уровень маркеров некроза миокарда был максимальным к 4 часам от начала реперфузии, а затем прогрессивно снижался и достигал исходных значений, для КФК-МВ, к 4-5 суткам. Оценку уровня маркеров некроза миокарда в плазме затрудняло отсутствие в иностранной и отечественной литературе достоверных данных о нормальных значениях их концентрации в

крови у детей. Тем не менее, изменение концентрации этих белков после хирургического вмешательства среди больных обеих групп носило идентичный характер.

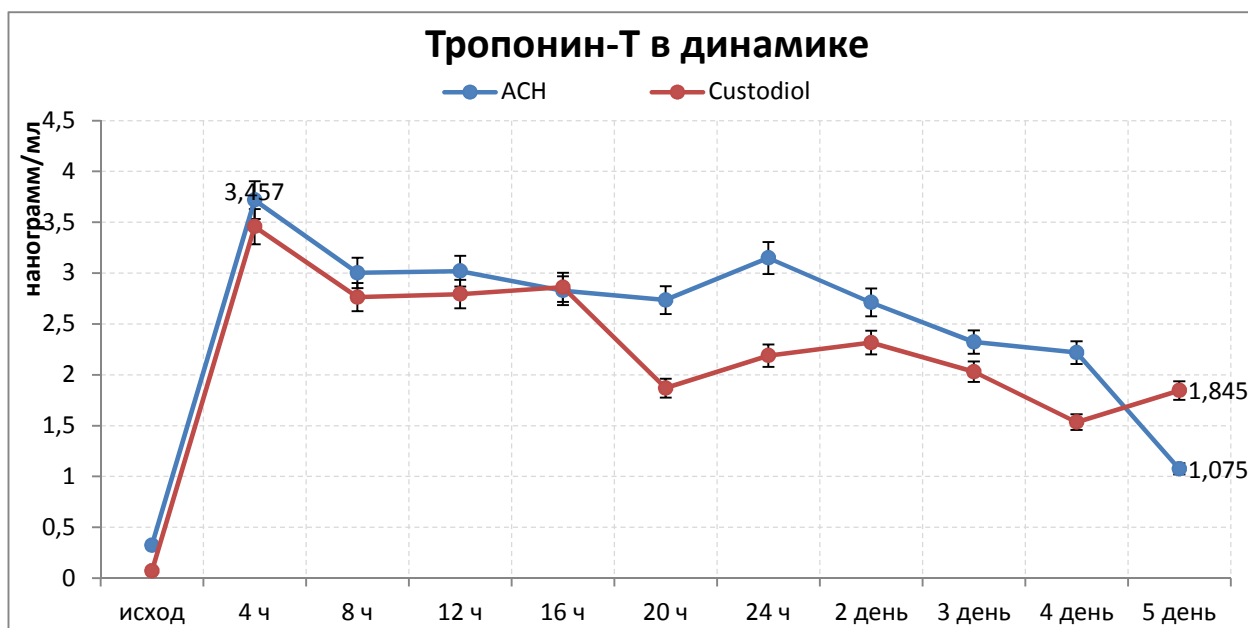


Рисунок 3А Уровень тропонина-Т в крови у больных двух групп в первые часы и дни после операции.

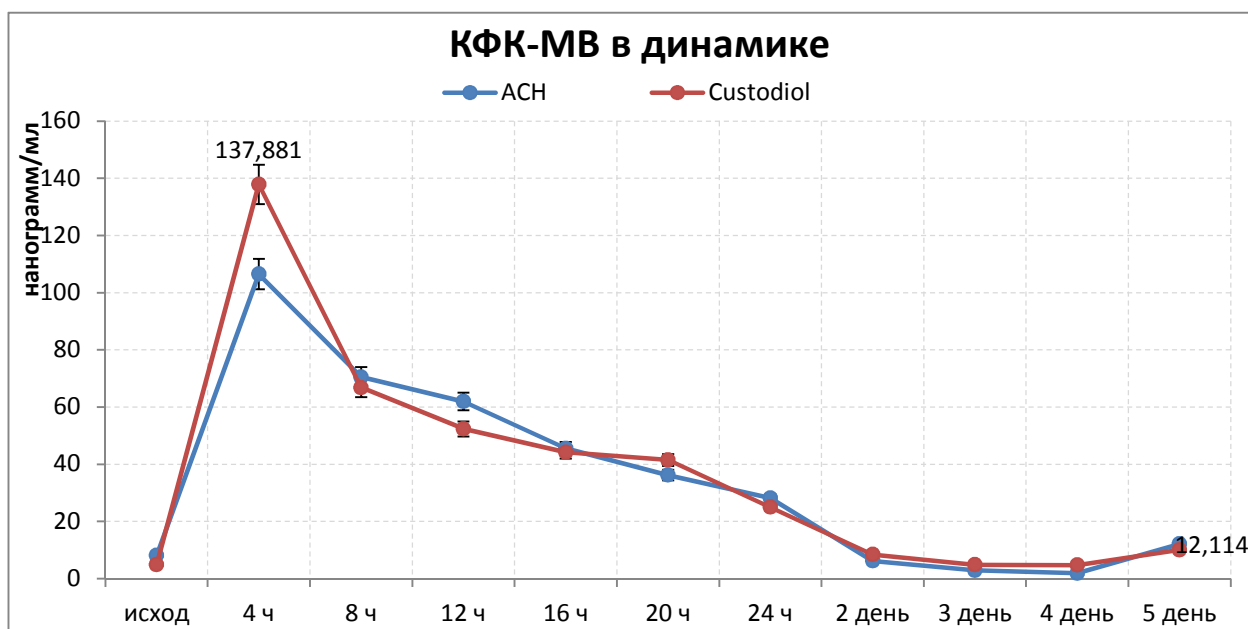


Рис. 3Б. Уровень КФК-МВ в крови у больных двух групп в первые часы и дни после операции.

Продолжительность искусственной вентиляции легких у больных первой и второй групп составили соответственно $110,0 \pm 32,7$ и $91,3 \pm 40,9$ часа ($p > 0,488$), а сроки пребывания в отделении интенсивной терапии – соответственно $131,8 \pm 36,4$ и $132,9 \pm 60,6$ часа ($p > 0,488$), указывая на сходство между двумя группами больных и по этим характеристикам. Нельзя утверждать, что указанные показатели имели прямую корреляцию с эффективностью интраоперационной защиты миокарда от ишемии, тем не менее, продолжительность ИВЛ и сроки пребывания в палате интенсивной терапии, среди прочих факторов, зависели от динамики восстановления насосной функции сердца.

Гистологическим методом ни в одном случае не было выявлено признаков жировой дистрофии миокарда (проявление перенесенной гипоксии). Содержание гликогена в кардиомиоцитах имело тенденцию к снижению (к моменту снятия зажима с аорты), однако это явление, как правило, носило очаговый характер.

При электронно-микроскопическом исследовании в миокарде выводного отдела ПЖ у больных были выявлены кардиомиоциты, различающиеся по величине и степени ультраструктурной зрелости. Во многих клетках были отмечены дистрофические признаки: отложения гранул липофусцина, разные по размерам гликосомы, капли жира, миелиноподобные тельца. Содержание гликогена в кардиомиоцитах варьировало, в целом у большинства больных оно, как правило, было умеренным, реже - низким. Митохондрии кардиомиоцитов различались по конформационному состоянию, в большинстве случаев они были конденсированными с низкой электронной плотностью матрикса, значительно реже митохондрии имели ортодоксальное состояние.

Сопоставление уровня гликогена и митохондриального индекса в кардиомиоцитах больных до пережатия аорты и через 30 минут реперфузии

позволило выявить достоверное снижение уровня гликогена в ходе операции от умеренного до низкого у 1 из 7 больных I группы и у 1 из 8 больных II группы. Достоверное снижение митохондриального индекса в ходе операции произошло в кардиомиоцитах 1 из 7 больных I группы и 1 из 8 больных II группы. Выявленные изменения уровня гликогена или состояния митохондрий в кардиомиоцитах были слабо выражены, наблюдались лишь у единичных больных в обеих группах, что подтверждало хорошие защитные свойства использованных растворов.

Результаты выполненного исследования продемонстрировали высокую эффективность защиты миокарда от интраоперационной ишемии в течение часа у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца при использовании нового кардиopleгического АСН-раствора. Результаты исследования опираются на анализ показателей гемодинамики при восстановлении сердечной деятельности после операции таких, как систолическое и диастолическое артериальное давление, катехоламиновый индекс, самостоятельное восстановление ритма сердца. Сравнительный анализ клинических, биохимических и морфологических данных не выявил достоверных различий по изученным показателям между группой больных, оперированных с использованием кардиopleгического АСН-раствора, и группой больных, оперированных с использованием раствора «Кустодиол».

Тема диссертации охраноспособна На данный вид защиты миокарда была подана заявка на патент, дата поступления 11.09.13, входящий номер 063646, регистрационный номер 2013141613. Авторы: Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Арзуманян Е., Кулага О.И., Егоров Д.Н., Попов А.Е.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов экспериментальной части работы было определено наиболее оптимальное соотношение концентрации ионов натрия в кардиоплегическом растворе с содержанием естественных дипептидов, что позволило при однократном его использовании проводить безопасную остановку сердечной деятельности в течение 360 минут.
2. Внедренный новый кардиоплегический раствор имеет все признаки раствора с высокой буферной емкостью. На основе большого числа экспериментов на изолированном сердце крыс подтверждено совпадение основного принципа его использования с другими подобными растворами и разработан алгоритм протокола его использования.
3. Внутриклеточный кардиоплегический раствор АСН эффективно обеспечивает защиту миокарда при операциях на сердце у новорожденных и детей первого года жизни при кардиоплегической ишемии до 60 минут, и по своим кардиопротективным свойствам сопоставим с НТК раствором (Кустодиол).
4. Остановка сердечной деятельности в среднем в первой группе произошла на $15,3 \pm 2,7$ секунде, во второй на $27,4 \pm 4,0$ ($p < 0,0001$). Самостоятельное восстановление сердечной деятельности у больных первой группы произошло спонтанно спустя $57 \pm 22,0$ секунд, во второй группе - $54,1 \pm 11,7$ ($p > 0,8$). Инотропный индекс в первой группе составил $13,5 \pm 7,2$, во второй $11,0 \pm 4,6$ мкг/кг/мин ($p > 0,654$). Это является свидетельством сопоставимости полученных результатов.
5. Исследования биоптатов путем световой и электронной микроскопии доказали отсутствие признаков ишемического повреждения миокарда после перенесенной коронарной ишемии в условиях защиты кардиоплегическим раствором АСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При операциях на открытом сердце у младенцев с ВПС кардиopleгию раствором АСН следует выполнять в условиях гипотермической. При непродолжительных вмешательствах менее 40 минут кардиopleгической ишемии, допустима нормотермическая или умеренно гипотермическая перфузия.
2. Раствор следует вводить охлажденным до 4-10 С и, таким образом, чтобы температура миокарда в период аноксии не превышала 20 - 28 С
3. При антеградном способе введения раствор подается в корень аорты или непосредственно в коронарные артерии. При необходимости допускается сочетание антеградного и ретроградного способов введения. В таком случае раствор вводится антеградно – до достижения асистолии (но не менее 1 минуты), а затем – ретроградно (через коронарный синус).
4. При антеградном введении давление в системе подачи раствора не должно превышать 100 мм рт. ст. По достижении асистолии давление не должно превышать 40 мм рт.ст. При ретроградном введении давление подачи раствора через коронарный синус не должно превышать 30-40 мм рт.ст.
5. Следует избегать поступления раствора в контур АИК. В случаях, когда поступление раствора в контур АИК неизбежно, следует ожидать возможного изменения состава перфузата и принимать меры для поддержания водно-электролитного баланса в организме пациента как во время, так и по окончании ИК. Допускается поступление препарата в малых количествах в контур АИК.
6. Объем введенного раствора АСН определяется временем введения 5-7 минут при давлении в магистральной не выше 40 мм рт.ст..

ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Попов А.Е. Теоретическое обоснование использования кардиоплегических растворов внутриклеточного типа при защите миокарда у новорожденных. Клиническая физиология кровообращения. 2011; 2: 5-8.
2. Попов А.Е. Современные аспекты интраоперационной защиты миокарда. Информационный сборник новости науки и техники. Серия медицина. Сердечно-сосудистая хирургия. 2013; №2: 21-25.
3. Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Кулага О.И., Бледжянц Г.А., Егоров Д.Н., Попов А.Е., Плющ М.Г., Козар Е.Ф., Калаева Н.В. Влияние концентрации ионов натрия на функцию миокарда, подвергшегося кардиоплегической ишемии (экспериментальное исследование). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 156 (12): 854-858
4. Bockeriya L.A., Kulaga O.I., Blejyants G.A., Egorov D.N., Popov A.E., Mumladze K.V., Egorova I.F., Artuhina T.V., Kalaeva N.V., Movsesyan R.R. First results of ACH cardioplegic solution clinical application in newborns and infants under one year of age. WJCD. 2013; 3 (5A): 33-39
5. Козар Е.Ф., Плющ М.Г., Попов А.Е., Кулага О.И., Мовсесян Р.Р., Самсонова Н.Н., Бокерия Л.А. Маркеры повреждения миокарда у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в раннем периоде после операций с кардиоплегической аноксией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158 (10): 417-420.
6. Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Кулага О.И., Попов А.Е., Егоров Д.Н., Арзуманян Е.С. Кардиоплегический раствор "АСН-Бокерия-Болдырева" Заявка 2013141613/15 патент 2548734 от 24 марта 2015 года 20.04.2015 бюл.№8