

на правах рукописи

АВЕРИНА

Татьяна Борисовна

**ОСОБЕННОСТИ ПЕРФУЗИИ У ДЕТЕЙ С МАССОЙ
ТЕЛА ДО 5 КГ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2010

Диссертационная работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук ,

профессор, академик РАМН,

Бокерия Лео Антонович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАМН,

руководитель отдела

анестезиологии и реанимации

Российского научного центра хирургии

им. академика Б.В. Петровского

РАМН

Бунатян Армен Артаваздович

Доктор медицинских наук, заведующий

отделением переливания крови

Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии

им. А.Н. Бакулева РАМН

Григорьянц Рачик Гагикович

Ведущее учреждение: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится « 26 » марта 2010 года в « »

часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01. при

Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

РАМН: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135.

Автореферат разослан «19» февраля 2010г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Динара Шавкатовна Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Тенденцией последних десятилетий в кардиохирургии является радикальная коррекция врожденных пороков сердца (ВПС) на первом году жизни (Бокерия Л.А. и др., 2007; Groom RC et al., 2005). Самыми распространенными пороками, устраняемыми на этом этапе, являются септальные дефекты, тетрада Фалло и транспозиция магистральных артерий (ТМА). Радикальная и гемодинамическая коррекция ТМА в России составляет 8,4% от всех вмешательств, выполняемых на первом году жизни; 89,1% из них проводится в условиях искусственного кровообращения (ИК) (Бокерия Л.А. и др., 2007). Пациентами являются новорожденные и младенцы, у которых крайне велико влияние перфузионного обеспечения на течение послеоперационного периода. Несмотря на высокую склонность к развитию постперфузионных осложнений, у данного контингента отсутствует единый подход к проведению ИК (Tschaut RJ, 1999; Brix-Christensen V, 2001; Groom RC et al., 2004;). Были разработаны многочисленные методики ультрафильтрации (УФ); обсуждаются преимущества их комбинации в перфузионном протоколе (Bando K. et al., 1998; Chira M. et al., 2003; Lerzo F. et al., 2003; Groom RC et al., 2005). Для предотвращения контактной активации системного воспалительно-коагуляционного ответа (СВКО) применяются различные биосовместимые покрытия экстракорпорального (ЭК) контура (Gu Y.S., Glasmacher B. et al., 1999; et al., 1998; Gunaydin S. et al., 2004; Groom RC et al., 2005). Покрытие на основе фосфорилхолина у детей показало высокую сохранность тромбоцитов и меньшую активацию комплемента, однако клинические преимущества его использования в литературе не описаны (F. De Sommer et al., 2000).

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования являлась оптимизация перфузионного обеспечения кардиохирургических операций у детей с массой тела до 5 кг, для достижения которой решались следующие задачи:

1. Сравнить выраженность расстройств гомеостаза во время ИК и в постперфузионном периоде у детей с массой тела до 5 кг в зависимости от возраста и характера вмешательства (анатомическая, гемодинамическая коррекция ТМА).
2. Обосновать необходимость комбинированного использования методов ультрафильтрации для оптимизации состава первичного объема заполнения ЭК-контура, гемоконцентрации и коррекции гемогидробаланса в интра- и постперфузионном периоде.
3. Проанализировать динамику провоспалительных цитокинов и противовоспалительных агентов при операциях коррекции ТМА.
4. Оценить клиническую эффективность применения биосовместимого покрытия ЭК-контура на основе фосфорилхолина («Phisio»).

Научная новизна

На примере большой (n=76) однородной группы пациентов с массой тела до 5 кг., которым выполнялась анатомическая или гемодинамическая коррекция ТМА, проведен всесторонний анализ адекватности ИК по традиционным признакам его оценки. Для данного контингента пациентов оптимизированы методики ультрафильтрации (УФ); доказана необходимость их комплексного использования. На основании всестороннего исследования интра- и послеоперационного периода, включающего анализ динамики

системного воспалительного ответа (СВО), впервые установлены клинические преимущества использования у новорожденных и младенцев ЭК-контуров с покрытием «Phisio». Подобные результаты не описаны в отечественной и зарубежной литературе.

Практическая значимость исследования

В работе представлены преимущества и недостатки применяемого нами протокола перфузионного обеспечения у детей с массой тела до 5 кг. Даны конкретные рекомендации, включающие в себя принципы оценки адекватности ИК и мероприятия, направленные на ее повышение. Подробно описана методика комбинированной УФ; обоснована необходимость применения ЭК-контуров и оксигенаторов с биосовместимым покрытием на основе фосфорилхолина («Phisio») у новорожденных и младенцев. Принципы проведения ИК у детей с массой тела до 5 кг могут быть использованы в учреждениях, занимающихся оказанием кардиохирургической помощи новорожденным и младенцам.

Положения, выносимые на защиту

Увеличение длительности перфузии и глубины гипотермии при коррекции ТМА у детей с массой тела до 5 кг сопровождаются нарушением параметров гомеостаза. Критическими факторами являются возраст и масса тела пациента.

Применение комбинированной УФ у детей с массой тела до 5 кг способствует оптимизации состава первичного объема заполнения ЭК-контра, своевременной гемоконцентрации, редукции интерстициальных отеков в постперфузионном периоде и максимальному использованию резидуального объема ЭК-контра.

Клинические преимущества использования ЭК-контуров с биосовместимым покрытием на основе фосфорилхолина («Phisio») у

детей с массой тела до 5 кг связаны с менее выраженным и более сбалансированным СВО и меньшей степенью интраоперационного тканевого повреждения.

Реализация результатов работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации используются в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН при перфузионном обеспечении коррекции сложных ВПС у детей с массой тела до 5 кг и могут быть применены в других кардиохирургических центрах.

Публикации

Результаты работы представлены в 11 публикациях, изданных в медицинских журналах.

Структура работы

Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 40 отечественных и 280 иностранных источников. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов

Проанализировано течение перфузионного и послеоперационного периодов у 76 пациентов с массой тела до 5 кг, которым проводились анатомическая (группа 1) или гемодинамическая (группа 2) коррекции ТМА. Достоверных различий по структуре оперируемой патологии не выявлено. Все операции выполнены в отделениях реконструктивной хирургии новорожденных (зав. отд., д.м.н., проф. Ким А.И.) и неотложной интенсивной кардиологии (зав. отд., д.м.н. Туманян М.Р.) НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с января 2005 по май 2007 года.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов

Характеристики	Группа 1	Группа 2	р
Новорожденные, n (%)	35(66)	4 (17,4)	<0,05
Возраст (дни) M±SD	40,98±60,85	104,52±101,03	
Вес M±SD	3,67±0,81	4,42±1,37	>0,05
<u>НК</u>			
0 ст., n (%)	2 (3,8)	0 (0)	>0,05
0-1 ст.,n (%)	1(1,9)	0 (0)	
1 ст., n (%)	21 (39,6)	7 (30,4)	
1-2А ст., n (%)	2 (3,8)	2(8,7)	
2А ст., n (%)	19 (35,9)	10 (43,5)	
2А-Б ст.,n (%)	4 (7,6)		
2Б ст., n (%)	1(1,9)	2 (8,7)	
Гипотрофия., n (%)	21 (40)	18(78,2)	<0,05
ВЛГ, n (%)	8(15)	4 (17,4)	>0,05
раО2 мм.рт.ст., M±SD	51,72±23,28	45,31±11,33	
<u>Параметры ИК</u>			
Время ИК (мин), M±SD	170,1±36,49	96,19±28,51	<0,05
Время ишемии миокарда, M±SD	92,4±16,6	55,33±11,9	
Минимальная температура (Т°С rect.), M±SD	22,64±0,93	25,06±0,99	
<u>Осложнения</u>			
инфекционные n (%)	17 (32)	5 (21,7)	>0,05
неинфекционные.,n (%)	48 (90,6)	16 (69,6)	<0,05
Без осложнений., n (%)	5 (9,4)	9 (39,1)	
Летальность., n (%)	14 (26,4)	4 (17,4)	>0,05

Методы и этапы исследования

Исследование проводилось на основании анализа физико-химических (рН, рО₂, рСО₂ (мм.рт.ст.), SatO₂ (%)), биохимических (электролиты, лактат, глюкоза (ммоль/л), АСТ (Е/л)), гематологических (гемоглобин (г/л, г%), гематокрит (%), лейкоциты, тромбоциты (10⁹/л)) и иммунологических (ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-10 (пг/мл), НЭ и α1-АТ(мЕ/л)) показателей крови. На всех этапах мониторировались параметры гемодинамики (мм.рт.ст.): артериальное

давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД), давление в левом предсердии (Длп). В интраперфузионном периоде оценивалась температура в прямой кишке ($T^{\circ}\text{C rect.}$) и на коже ($T^{\circ}\text{C scin.}$). Постперфузионно определяли объем и темп диуреза (мл, мл/кг, мл/кг/час), гемогидробаланс (мл, % ОЦК, % от массы тела), потребность в инотропной поддержке. Анализу подвергались показатели клинического течения (сроки ушивания грудины (сут.)); продолжительность ИВЛ (час.); наличие инфекционных и неинфекционных осложнений, в т.ч. летальных; пребывание в отделении реанимации и в клинике после операции (сут.).

Анестезиологическое пособие

Анестезиологическое обеспечение проводилось по стандартной схеме, принятой в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН для данного контингента пациентов. Вводный наркоз: дормикум (0,1 мг/кг), ардуан (0,1 мг/кг) с последующими болюсами фентанила до 10 мкг/кг. Выполнялась назотрахеальная интубация с последующей ИВЛ в режиме Vmode и Pmode (в зависимости от механики дыхания). Поддержание анестезии: инфузия фентанила (10-30 мкг/кг/час) и дробное введение ардуана (0,05 мг/кг/час).

Искусственное кровообращение

ИК проводилось на аппаратах «Stockert SIII» с использованием ЭК-контуров с оксигенаторами Lilliput-1 (Dideco), 12 из которых имели фосфорилхолиновое (РС) покрытие «Phisio». Прайм ЭК-контура составлял 350 мл и включал расчетные количества эритромазсы и свежзамороженной плазмы (СЗП), гепарин (3 мг/кг), маннит 15% (0,5 г/кг), аprotинин (50 тыс. КТЕ/кг), антибиотик (максимально-суточная дозировка), NaHCO_3 —4% (25,0) и кристаллоидный раствор (до 350,0). ИК проводилось в условиях

глубокой гипотермии с α -stat управлением газовым составом крови. Для защиты миокарда применялся раствор Custodiol, вводимый в корень аорты однократно в дозе 50 мл/кг в течение 7 минут.

В группе 1 (22°C) минимальная объемная скорость перфузии (ОСП) составила 1,2 л/мин/м²; в группе 2 (24-26°C) - 2,4 л/мин/м². После выполнения основного этапа начинали согревание пациентов с соблюдением температурных градиентов между теплоносителем и кровью (не более 8°C). После согревания пациента до 30°C постепенно увеличивали преднагрузку. При температуре 34°C перфузию плавно переводили во вспомогательный режим (2,0-1,8 л/мин/м²) и заканчивали после согревания до 35 °C при условии стабильной гемодинамики на фоне терапевтических доз инотропной поддержки (допамин, добутамин).

Методика комбинированной ультрафильтрации

Изоводемическая УФ прайма проводилась при заполнении и деаэрации ЭК-контура после добавления к прайму 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора с последующей фильтрацией жидкости до минимального объема в кардиотомном резервуаре (50-70 мл). Объем ультрафильтрата - 375±18,1 и 365,56±20,07 мл в группах соответственно.

Классическая УФ выполнялась во время согревания с целью гемоконцентрации и замещения водной части перфузата эритро массой и растворами естественных коллоидов. Процедура прекращалась после достижения минимального объема в кардиотомном резервуаре (50 мл) и гематокрита, равного 30%.

МУФ заключалась в заборе крови из артериальной магистрали АИКа, прохождении ее через колонку ультрафильтра с последующим возвратом в правое предсердие (схема 1) или с помощью

дополнительной магистрали (схема 2) – в верхнюю полую вену (ВПВ). Гиповолемия корригировалась путем дробного добавления перфузата под контролем показателей гемодинамики. Процедуру заканчивали после максимально-допустимого опустошения ЭК-контура.

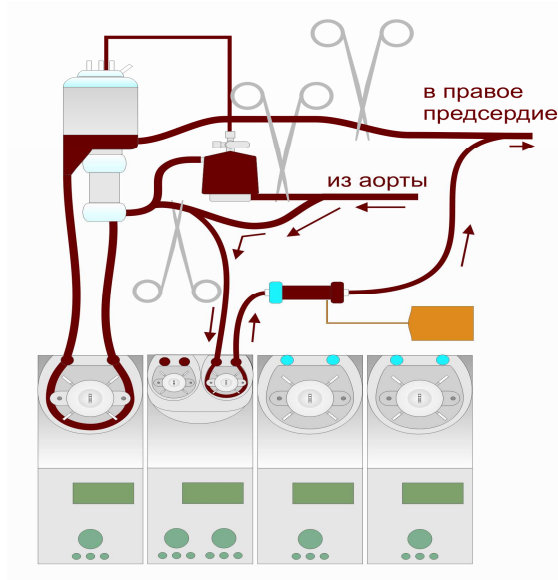


Рис. 1. Схема 1 для МУФ

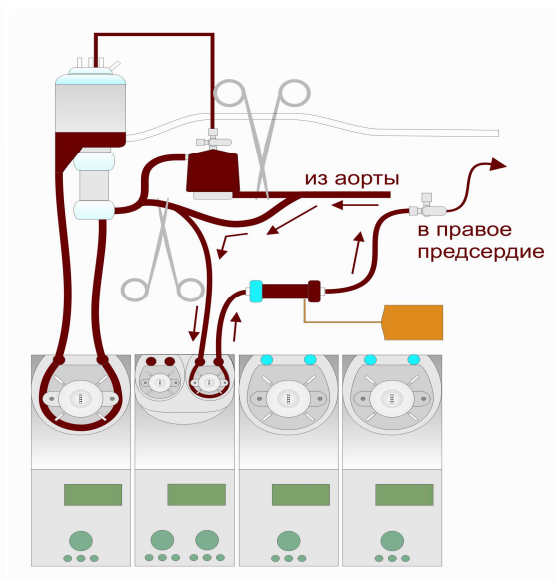


Рис. 2. Схема 2 для МУФ

Методы статистической обработки данных

1. Описательная статистика (данные представлены как $M \pm SD$ и в показателях наглядности (%)).
2. Непараметрические методы оценки значимости различий между независимыми (U-критерий Манна-Уитни) и зависимыми группами (Т-критерий Вилкоксона); корреляция Спирмена.
3. χ^2 -критерий Пирсона использовался для оценки значимости частот наблюдений по четырехпольной таблице.
4. Однофакторный дисперсионный анализ с повторяющимися данными и двухфакторный анализ применялись для определения различий при исследовании эффективности использования покрытия «Phisio». Для расчетов использовались пакеты программ MS Excel и Statistica 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка адекватности искусственного кровообращения при операциях анатомической и гемодинамической коррекции транспозиции магистральных артерий у детей с массой тела до 5 кг

Традиционная оценка адекватности перфузии проводилась на стандартных этапах: до ИК (1), на пике гипотермии (2), на высоте согревания, 32°C (3) и при окончании ИК (4). Она показала, что перфузия при гемодинамической, в отличие от таковой при анатомической коррекции ТМА, является более адекватной по метаболическим признакам. Это выражается в меньшем количестве расстройств кислотно-основного состояния (КОС), компонентом которых во время гипотермии (44,4% по сравнению с 84,51%) и согревания (31,6% по сравнению с 76,6%) является лактат-ацидоз. Большее количество пациентов из группы 2 во время согревания (27,7% по сравнению с 10,9%) и на момент окончания ИК (31,3% по сравнению с 17%) не имели метаболических расстройств. Выявленные нарушения не были связаны с недостаточной ОСП, так как SatvO_2 было выше или в пределах физиологических значений (65-75%). Достоверно более высокая концентрация лактата (ммоль/л) на этапах согревания ($4,55 \pm 1,6$ по сравнению с $3,29 \pm 1,12$) и окончания ИК ($4,17 \pm 1,61$ по сравнению с $3,09 \pm 0,84$) также свидетельствует о том, что длительная ($170,1 \pm 36,5$ по сравнению с $96,19 \pm 28,51$ мин.), в условиях более низких температур ($22,64 \pm 0,93$ по сравнению с $25,06 \pm 0,99$) перфузия в группе 1 менее адекватна по метаболическим признакам.

Одним из вариантов расстройств был дилуционный ацидоз и гипонатриемия, развивавшиеся в результате попадания кардиоплегического раствора «Кустодиол» в ЭК-контур, который при своевременной коррекцией бикарбонатом натрия, не сопровождался

метаболическими расстройствами на момент окончания ИК; pH ($7,43 \pm 0,04$ и $7,4 \pm 0,05$), BE ($-2,11 \pm 1,87$ и $-1,76 \pm 1,25$, моль/л), концентрация лактата ($3,9 \pm 1,7$ и $4,0 \pm 1,45$, моль/л) не отличались между подгруппами с «Кустодиолом» и без него. Концентрация Na^+ (ммоль/л), несмотря на более низкие значения ($133,6 \pm 4,2$ по сравнению с $140,4 \pm 3,5$, $p < 0,05$) находилась в допустимом диапазоне.

Адекватность по органным признакам определяли на основании сохранности миокарда (характер восстановления сердечной деятельности и анализ времени реперфузии миокарда) и фильтрационной функции почек. Частота самостоятельного восстановления сердечной деятельности ($92,4\%$ и $91,3\%$ соответственно) достоверно не отличалась между группами ($p > 0,05$). В связи с более глубокой гипотермией при анатомической коррекции порока требовалась более длительная реперфузия миокарда ($53,74 \pm 15,21$ по сравнению с $23,6 \pm 10,51$ мин.). Отсутствие выраженной корреляционной связи между глубиной гипотермии и временем реперфузии миокарда в группе 1 ($R = -0,28$, при $p < 0,05$) по сравнению с группой 2 ($R = -0,71$, при $p < 0,05$), свидетельствует о том, что дополнительная перфузия требовалась не только для согревания, но и для восстановления сократительной способности миокарда перед отключением от АИКа.

Высокий темп диуреза в группах ($23,1 \pm 16,55$ и $21,35 \pm 11,97$ мл/кг/час соответственно; $p > 0,05$) свидетельствует о сохранности фильтрационной функции почек. Он не был обусловлен избыточной гемодилюцией, так как мы не обнаружили достоверной корреляционной связи между диурезом и минимальным гематокритом ($R = 0,18$; $p > 0,05$). Темп диуреза коррелировал со средним перфузионным давлением ($R = 0,52$; $p = 0,0015$), которое мы старались

поддерживать на уровне, не превосходящем среднего артериального давления (40-60 мм.рт.ст.) для данной возрастной категории.

Степень задержки жидкости в группе анатомической коррекции была достоверно выше ($4,63 \pm 2,74$ по сравнению с $1,99 \pm 1,39\%$ от массы тела). Гемогидробаланс (ГБ1) в нашем исследовании зависел от длительности перфузии, возраста и массы тела пациента ($R_1 = -0,23$, $R_2 = -0,25$, $R_3 = 0,4$; $p < 0,05$). На него не оказывали влияния такие показатели, как минимальный гематокрит, среднее перфузионное давление, уровень исходной гипоксемии, объем диуреза и ультрафильтрации на ИК ($p > 0,05$).

Комбинированная ультрафильтрация как компонент перфузионного обеспечения операций коррекции транспозиции магистральных артерий у детей с массой тела до 5 кг

Все стадии комбинированной УФ показали эффективность на соответствующих этапах. Изоводемическая УФ прайма способствовала устранению метаболических и электролитных несовершенств перфузионной среды на основе донорской крови, приводя к достоверному снижению концентраций Na^+ , K^+ , глюкозы и лактата и оптимизации pH перфузата ($p < 0,05$). На момент начала ИК это неизбежно бы привело к ацидозу, гиперлактатемии, гипергликемии и гипернатриемии.

Классическую УФ на этапе согревания мы выполняли у всех пациентов, однако ее объем ($91,25 \pm 81,8$ (подгруппа 1а) по сравнению с $57,69 \pm 68,65$ (1б) и $37 \pm 52,3$ (группа 2), как и ГБ1 в подгруппе 1а оказался достоверно выше ($p < 0,05$). Подгруппа 1б ($n=13$) включала самых последних из исследованных нами пациентов с анатомической коррекцией порока. Несмотря на то, что 77% подгруппы 1б составляли новорожденные, у них наблюдалась достоверно низкая ($p < 0,05$) степень задержки жидкости (3,34% массы тела) по сравнению

с детьми из подгруппы 1а ($5,8 \pm 3,06\%$ от массы тела) и не отличалась от таковой в группе 2 ($2,34 \pm 1,9\%$ от массы тела). Такой результат характеризует наши достижения в оптимизации проведения ИК и классической УФ. МУФ позволила максимально снизить постперфузионный гемогидробаланс (ГБ1/ГБ2) проявив при этом эффективность в отношении гемодинамических параметров у всех пациентов и сокращения потребности в инотропных препаратах - в подгруппах 1а и 1б.

Таблица 2

Соотношение показателей гемогидробаланса, центральной гемодинамики и инотропной поддержки, до и после МУФ

Показатели	Группа 1		Группа 2
	1а	1б	
ГБ 1/ГБ2 (мл)	$p < 0,00005$	$p < 0,005$	$p < 0,005$
АД сист.1/2 (мм.рт.ст.)			$p < 0,0005$
АД диаст. 1/2 (мм.рт.ст.)			$p < 0,005$
ЦВД 1/2(мм.рт.ст.)	$p < 0,005$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Длп 1/2 (мм.рт.ст.)	$p < 0,05$		$p > 0,05$
Допамин 1/2 (мкг/кг/мин)	$p = 0,05$		
Добутамин 1/2 (мкг/кг/мин)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	

Примечание. 1/2 – различия между показателями, определенными до и после МУФ.

Использование схемы 2 с дополнительной магистралью дало возможность наиболее полно использовать перфузат (мл), оставшийся в ЭК-контуре ($96,15 \pm 6,5$ (1б) по сравнению с $35,13 \pm 7,96$ (1а) и $33,52 \pm 6,06$ (2)), что позволило при одинаковом объеме гемотрансфузии (% ОЦК) **внутри группы 1** ($150,3 \pm 36,85$ (1а) и $132,8 \pm 29,28$ (1б); $p > 0,05$) получить достоверно более высокие показатели Нв (г/л) как после МУФ ($120,7 \pm 7,7$ по сравнению с $112,36 \pm 11,99$), так и на этапе перевода в ОРИТ ($123,48 \pm 7,18$ по сравнению с $116,82 \pm 8,86$). В группе 2, несмотря на меньшее использование компонентов донорской крови ($96,86 \pm 38,2$ % ОЦК),

концентрация Нв (г/л) на момент окончания ИК ($99,3 \pm 11,39$) и на этапе перевода в ОРИТ ($116,2 \pm 6,84$) достоверно не отличалась от таковой в группе 1. Этот факт мы связываем с меньшей кровопотерей во время более короткого операционного этапа и с меньшей задержкой жидкости в циркуляторном русле.

Оценка эффективности применения экстракорпоральных контуров и оксигенаторов с покрытием «Phisio» у детей с массой тела до 5 кг

Для анализа СВО в группах на этапах вводного наркоза (1), окончания ИК (2), завершения МУФ (3) и через 24 часа (4) после операции оценивалась динамика провоспалительных цитокинов и противовоспалительных агентов, которая характеризовалась достоверным подъемом ФНО- α (фактора некроза опухоли α) на этапе 3, ИЛ-8 и ИЛ-10 (интерлейкинов 8 и 10) на этапах 2,3. Несмотря на более высокие средние показатели в «непокрытой» группе, достоверных межгрупповых различий на интраоперационных этапах обнаружить не удалось (см. рис. 3-5).

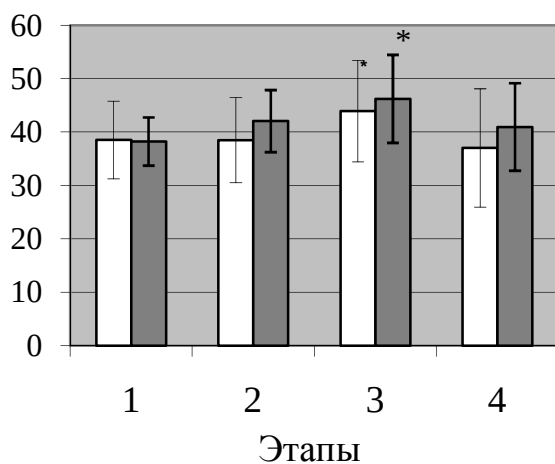


Рис. 3. Динамика концентрации ФНО- α , пг/мл

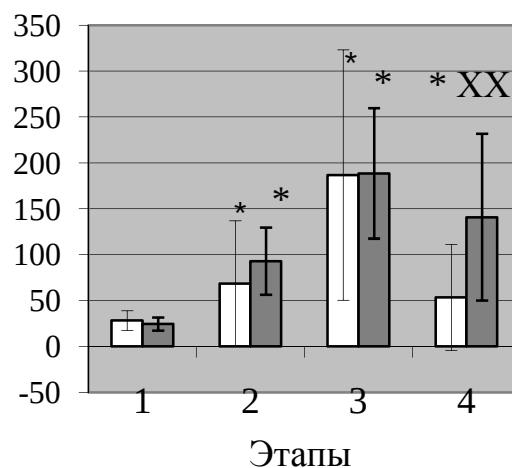


Рис. 4. Динамика концентрации ИЛ-8, пг/мл

В группе 2 после проведения МУФ была повышена ($p < 0,05$) активность НЭ (нейтрофильной эластазы), которая компенсировалась возрастанием природного ингибитора $\alpha 1$ -АТ ($\alpha 1$ -антитрипсина), в

результате чего различия в соотношении НЭ/ α 1-АТ не достигали достоверного уровня. Можно предположить, что интраоперационных различий между активацией системного воспаления в «покрытой» и «непокрытой» группах не было (см. рис. 3-6).

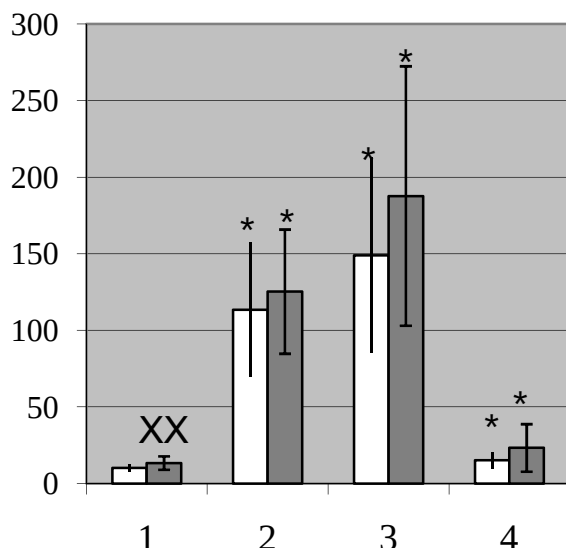


Рис. 5. Динамика концентрации ИЛ-10, пг/мл.

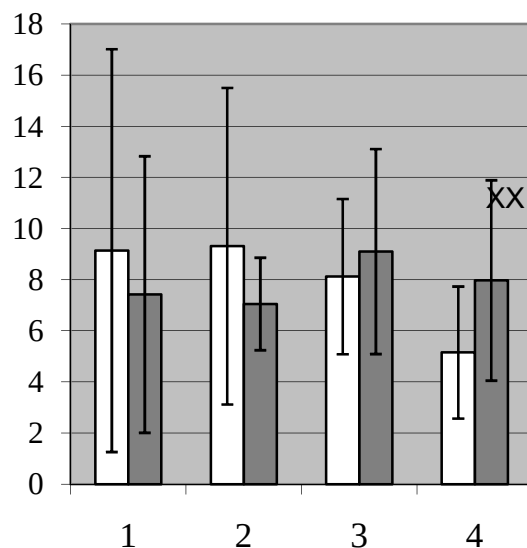


Рис. 6. Динамика соотношения НЭ/ α 1-АТ.

Примечание к рис. 3-6.: * - $p < 0,05$ (по сравнению с этапом 1);

XX - $p < 0,05$ (межгрупповые различия). □ Группа 1 ■ Группа 2

Мы обнаружили, что постперфузионный ГБ1 (мл) в группе «без покрытия» ($171,83 \pm 75,24$) оказался достоверно выше по сравнению с группой «Phisio» ($92 \pm 65,34$ мл). Установлена корреляционная связь ГБ1 в обеих группах ($R_1 = 0,42$, $R_2 = 0,61$; $p < 0,05$) с соотношением НЭ/ α 1-АТ на этапе 2. ГБ1 в группе 2 зависел от веса пациента ($R = -0,56$; $p = 0,049$), в то как при использовании «Phisio» такой корреляции установить не удалось ($R = 0,43$; $p = 0,15$).

Через сутки после операции концентрация ИЛ-8 и соотношения НЭ/ α 1-АТ были выше в «непокрытой» группе. В это время сохранялась прямая корреляционная связь между ИЛ-8 и НЭ/ α 1-АТ ($R = 0,62$; $p < 0,05$), тогда как в группе 1 она уже не обнаруживалась ($R = 0,15$; $p > 0,05$). В пользу меньшей активации СВО в группе «Phisio»

свидетельствует изменение количества тромбоцитов. Если большую их сохранность во время перфузии в группе «Phisio» ($43,7 \pm 12,86\%$ по сравнению с $32,13 \pm 13,1\%$, $p=0,04$) можно связать с атромбогенностью биосовместимого покрытия, то более быстрое восстановление количества ко вторым суткам ($91,3 \pm 78,4$ по сравнению с $32,49 \pm 13,7\%$, $p<0,005$) может быть обусловлено меньшим повреждением эндотелия в результате СВО и их меньшей активацией в постперфузионном периоде.

Достоверно более высокая концентрация АСТ (Е/л) через 24 ($162,83 \pm 40,81$ по сравнению с $108,9 \pm 45,12$) и 48 часов ($103,42 \pm 48,3$ по сравнению с $54,3 \pm 21,74$) после операции в «непокрытой» группе также свидетельствует в пользу более выраженного тканевого повреждения (Hövels-Gürich HH. et al., 2002; Chew M., et al. 2001).

На интраоперационных этапах в обеих группах не наблюдалось повышения концентрации лейкоцитов по сравнению с исходными значениями. Однако через 48 часов после операции их концентрация ($\times 10^9/\text{л}$) оказалась выше в «непокрытой» группе ($10,7 \pm 3,49$ по сравнению с $7,28 \pm 3,49$, $p<0,05$). Обнаруженная корреляционная связь между ИЛ-8 через сутки после операции и концентрацией лейкоцитов через 48 часов ($R=0,81$; $p<0,05$) также свидетельствует о более выраженном СВО пациентов из «непокрытой» группы.

Самым чувствительным контингентом в отношении контактной активации СВО оказались новорожденные. В «непокрытой» группе это выражалось в более высокой активности НЭ (мЕ/мл) на этапах 3 и 4 и несоответствующей ей ингибирующей способности $\alpha 1$ -АТ, что сопровождалось достоверным повышением соотношения НЭ/ $\alpha 1$ -АТ, начиная с момента окончания ИК ($8,32 \pm 1,22$ по сравнению с $6,13 \pm 1,65$

(этап 2), $11,4 \pm 3,17$ по сравнению с $7,5 \pm 3,9$ (этап 3), $10,99 \pm 3,2$ по сравнению с $5,8 \pm 2,87$ (этап 4); $p < 0,05$)).

Преобладала противовоспалительная активность (см. рис. 5, 6), выражавшаяся в 15-ти, 16-ти кратном повышении концентрации ИЛ-10 на момент окончания ИК и МУФ. На этапе 4, несмотря на выраженную тенденцию к снижению, концентрации ИЛ-10 оставались достоверно повышенными (рис. 5). В группе «Phisio» была также обнаружена высокая ингибирующая способность $\alpha 1$ -АТ, что привело к нормализации соотношения НЭ/ $\alpha 1$ -АТ ($5,15 \pm 2,58$), чего не достигалось у пациентов из «непокрытой» группы ($7,97 \pm 3,92$).

С более благоприятным послеоперационным иммунным статусом пациентов может быть связано меньшее количество инфекционных осложнений в группе «Phisio» (11% по сравнению с 75%). Большее количество детей в группе «Phisio» не имело послеоперационных осложнений (33,3% по сравнению с 12,5), а структура неинфекционной патологии была менее тяжелой (см. рис. 7,8).

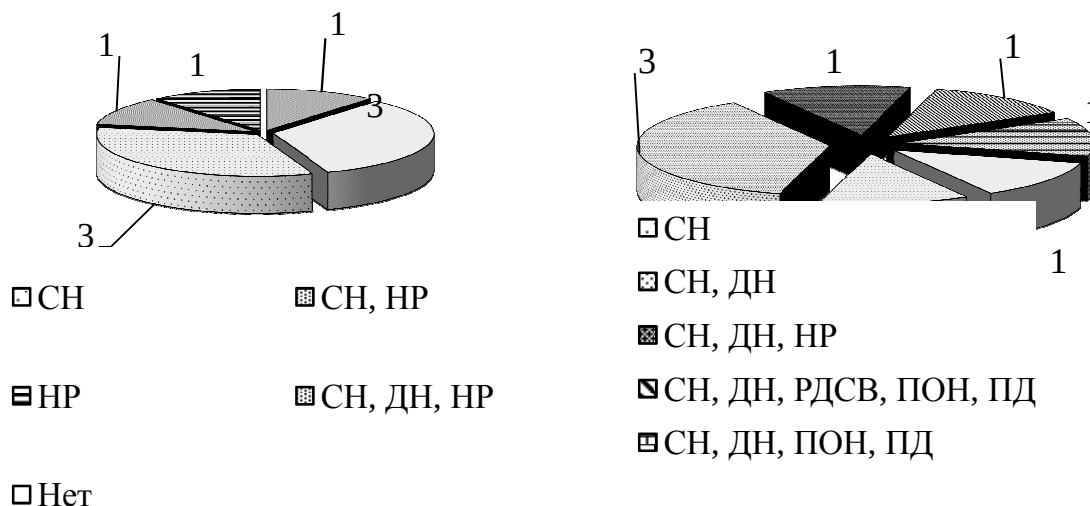


Рис. 7,8. Структура неинфекционных осложнений в группе 1 и 2.
 СН – сердечная недостаточность; ДН – дыхательная недостаточность;
 НР – нарушения ритма; РДСВ – респираторный дистресс-синдром
 взрослых; ПОН – полиорганная недостаточность; ПД –
 перитонеальный диализ.

Выводы

1. Искусственное кровообращение при гемодинамической коррекции ТМА у детей с массой тела до 5 кг, отличающееся от такового при анатомической коррекции меньшей продолжительностью ($96,19 \pm 28,51$ по сравнению с $170,1 \pm 36,49$ мин) и глубиной гипотермии ($25,06 \pm 0,99$ по сравнению с $22,64 \pm 0,93^{\circ}\text{C}$), является более адекватным по метаболическим и органным признакам и сопровождается меньшей задержкой жидкости в организме ($1,99 \pm 1,39$ по сравнению с $4,63 \pm 2,74$ % от массы тела, $p < 0,05$):

а) адекватность по метаболическим признакам выражается в меньшем количестве расстройств КОС, компонентом которых во время согревания (84,51 и 44,4% соответственно) и окончания перфузии (76,6 и 31,3% соответственно) является метаболический лактат-ацидоз, и большем количестве пациентов, не имеющих нарушений КОС на этих этапах (10,9 и 27,7% ; 17 и 31,3% соответственно);

б) попадание кардиоплегического раствора «Кустодиол» в ЭК-контур сопровождается дилуционным ацидозом ($\text{pH} = 7,3 \pm 0,01$; $\text{BE} = -8,7 \pm 2,4$), который, при своевременной коррекции бикарбонатом натрия, не сопровождается метаболическими расстройствами к моменту окончания перфузии ($\text{pH} = 7,43 \pm 0,04$, $\text{BE} = -2,11 \pm 1,87$);

в) адекватность по органным признакам характеризуется лучшей защитой миокарда, выражающейся в меньшей длительности реперфузионного периода ($31,52 \pm 10,51$ и $53,74 \pm 15,21$), необходимой исключительно для согревания пациента (R между минимальной температурой и временем реперфузии миокарда - $-0,71$, $p < 0,05$), и меньшей потребностью в инотропных препаратах ($p < 0,05$);

г) степень задержки жидкости в организме зависит от длительности перфузии ($R=0,4$, $p<0,05$), возраста ($R=-0,23$, $p<0,05$) и массы тела пациента ($R=-0,25$, $p<0,05$); на нее не оказывают достоверного влияния такие показатели, как минимальный гематокрит, среднее перфузионное давление, уровень исходной гипоксемии, объем диуреза и ультрафильтрации во время ИК ($p<0,05$).

2. Все стадии комбинированной ультрафильтрации эффективны на соответствующих этапах:

а) ультрафильтрация первичного объема заполнения ЭК-контура устраняет метаболические и электролитные несовершенства перфузионной среды, приводя к достоверному снижению концентрации Na^+ (с $166,3\pm9,08$ до $149,4\pm6,93$ ммоль/л), K^+ (с $5,23\pm1,19$ до $4,37\pm0,58$ ммоль/л), глюкозы (с $10,99\pm3,94$ до $5,67\pm2,4$ ммоль/л), лактата (с $7,86\pm4,0$ до $4,24\pm2,06$ ммоль/л) и оптимизации рН перфузата (с $7,26\pm0,14$ до $7,31\pm0,15$) за счет выветривания углекислоты в результате рециркуляции прайма;

б) классическая ультрафильтрация своевременно редуцирует интраоперационную гемодилюцию, за счет чего на момент окончания ИК достигается необходимый уровень концентрации гемоглобина ($102,78\pm13,44$, $103,78\pm9,9$ и $99,3\pm11,39$ в подгруппах анатомической и группе гемодинамической коррекции соответственно);

в) МУФ максимально снижает постперфузионный гемогидробаланс (на $31,2\pm24,19\%$) у пациентов с наиболее выраженной задержкой жидкости (до $71,88\pm37,9\%$ ОЦК в подгруппе анатомической коррекции), проявляя при этом наибольшую эффективность в отношении гемодинамических параметров (повышение АД на фоне снижения ЦВД и Длп) и сокращения потребности в инотропных препаратах ($p<0,05$);

г) МУФ способствует дальнейшей гемоконцентрации за счет использования резидуального объема экстракорпорального контура; применение видоизмененной схемы с дополнительной магистралью позволяет максимально использовать оставшийся перфузат ($96,15 \pm 6,15$ по сравнению с $35,13 \pm 7,96$ и $33,52 \pm 6,06$ мл), а также сокращать суммарное применение компонентов донорской крови.

3. Системная воспалительная реакция при коррекции ТМА характеризуется активацией про- и противовоспалительных агентов, что проявляется повышением ФНО- α до 121,5%, ИЛ-8 – до 783%, ИЛ-10 – до 1411 %, НЭ – в 1,4 раза, α 1-АТ – в 1,14 раза; преобладающим является противовоспалительный ответ. Спустя сутки после операции сохраняется остаточная про- и противовоспалительная активность, выражающаяся в увеличенных концентрациях ИЛ-8, ИЛ-10 ($p < 0,05$).

4. Новорожденные являются наиболее восприимчивым контингентом в отношении контактной активации системного воспаления, что проявляется в большей активности НЭ и неадекватной ингибирующей способностью α 1-АТ на постперфузионных этапах ($p < 0,05$).

5. Применение ЭК-контуров с покрытием «Phisio» сопровождается менее выраженным и более сбалансированным системным воспалительным ответом (сохранение остаточной противовоспалительной активности к окончанию первых суток после ИК), меньшей степенью интраоперационного тканевого повреждения (на основании динамики АСТ Е/л в течение трех суток после операции), а также с меньшей задержкой жидкости в организме ($92 \pm 65,34$ по сравнению с $171,83 \pm 75,24$ мл, $p < 0,05$) и большей

сохранностью тромбоцитов ($43,7 \pm 12,86$ по сравнению с $32,13 \pm 13,1$; $p < 0,05$).

6. Клиническое преимущество использования биосовместимого покрытия на основе фосфорилхолина выражается в меньшем количестве послеоперационных инфекционных осложнений (11% по сравнению с 75%) и менее сложной структуре неинфекционной патологии.

Практические рекомендации

1. Для своевременного предотвращения метаболических расстройств, нарушений КОС и газового состава крови во время ИК у новорожденных и младенцев необходимо иметь возможность непрерывного «on-line» контроля широкого спектра показателей и стремиться к сокращению времени перфузии и глубины гипотермии.

2. Дилуционный ацидоз, возникающий в результате попадания кардиоплегического раствора «Кустодиол» в ЭК-контур необходимо корректировать путем введения дополнительного количества бикарбоната натрия.

3. Для устранения метаболических и электролитных несовершенств прайма, основными компонентами которого являются продукты донорской крови, целесообразно проводить изоволемическую ультрафильтрацию.

4. МУФ целесообразно применять у всех детей с массой тела до 5 кг, вне зависимости от степени задержки жидкости. Предпочтение следует отдавать схеме МУФ с дополнительной магистралью.

5. Для проведения длительной перфузии у детей с массой тела до 5 кг, особенно у новорожденных, целесообразно использовать ЭК-контур с биосовместимым покрытием «Phisio».

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Аверина, Т.Б.* Оценка эффективности комбинированной ультрафильтрации при операциях радикальной коррекции транспозиции магистральных артерий у детей с массой тела до 5 кг / Аверина Т.Б., Захарченко А.Г., Самуилова Д.Ш. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение - 2005.- Т.6. - № 3.- С. 106.
2. *Аверина, Т.Б.* Оценка применения оксигенаторов и экстракорпоральных контуров с покрытием «Phisio» при операциях коррекции транспозиции магистральных артерий (ТМА) у детей с массой тела до 5 кг. / Аверина Т.Б., Самуилова Д.Ш. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение – 2007. - Т.8. - № 3. - С. 114.
3. *Аверина, Т.Б.* Оценка адекватности искусственного кровообращения при операциях анатомической и гемодинамической коррекции транспозиции магистральных артерий (ТМА) // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. - Т. 8. - № 6. - С. 202.
4. *Аверина, Т.Б.* Оценка эффективности двух схем, используемых для модифицированной ультрафильтрации при коррекции транспозиции магистральных артерий (ТМА) / Аверина Т.Б., Захарченко А.Г. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. - 2007. - Т. 8. - № 6. С. 202.
5. *Аверина, Т.Б.* Сравнительная оценка эффективности комбинированной ультрафильтрации при операциях анатомической и гемодинамической коррекции транспозиции магистральных артерий (ТМА) / Аверина Т.Б., Захарченко А.Г. // Бюллетень НЦССХ им.

А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. - 2007. - Т. 8. - № 6. - С. 203.

6. *Аверина, Т.Б.* История развития и особенности проведения искусственного кровообращения у детей // Детские болезни сердца и сосудов. - 2007.- № 5. - С. 3-13.

7. *Аверина, Т.Б.* Возрастные особенности новорожденных и младенцев и существующие подходы к проведению искусственного кровообращения у данной категории пациентов // Детские болезни сердца и сосудов. - 2007. - № 5. - С. 14-18.

8. *Аверина, Т.Б.* Синдром системного воспалительно-коагуляционного ответа организма на искусственное кровообращение как определяющий фактор развития постперфузионных осложнений у новорожденных и младенцев/ Аверина Т.Б., Самуилова Д.Ш.// Детские болезни сердца и сосудов. - 2007. - № 5. - С. 23-31.

9. *Аверина Т.Б.* Значение различных методов ультрафильтрации в оптимизации перфузионного обеспечения у детей первого года жизни. Детские болезни сердца и сосудов 2007. - № 5. - 32-38.

10. *Аверина, Т.Б.* Практический опыт и обоснование применения биосовместимых покрытий экстракорпорального контура для профилактики постперфузионных осложнений у детей // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. - № 5. –С. 39-44.

11. *Аверина, Т.Б.* Методика проведения анестезии и искусственного кровообращения у детей первого года жизни, принятая в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН / Аверина Т.Б., Захарченко А.Г. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. - № 5.- С. 53-60.