

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ  
КАЗАХСТАН

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЗАХСКО-ТУРЕЦКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
ХОДЖА АХМЕДА ЯСАВИ

УДК 616.12-007-053.1-089.5

На правах рукописи

**Нарбаев Даурен Ануарбекович**

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА СЕВОРАНА ВО  
ВРЕМЯ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С СЕПТАЛЬНЫМИ  
ДЕФЕКТАМИ У ДЕТЕЙ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ДИУРЕЗА**

диссертация  
на соискание академической степени магистра медицинских наук по  
специальности МЕДИЦИНА -«6М110100»

Туркестан 2015г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЗАХСКО-ТУРЕЦКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ХОДЖА АХМЕДА ЯСАВИ

**Допущен к защите:**

Заведующий кафедры

«Хирургические предметы и  
сердечно-сосудистой хирургии»,

д.м.н., профессор

\_\_\_\_\_ А.К. Баймагамбетов

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015г.

### **Магистерская диссертация**

Применение ингаляционного наркоза севорана во время искусственного  
кровообращения с септальными дефектами у детей для контроля диуреза

специальность: МЕДИЦИНА - «6М110100»

Магистрант \_\_\_\_\_ Д.А.Нарбаев

Научный руководитель,

д.м.н., профессор \_\_\_\_\_ С. Джошибаев

Туркестан -2015г.



## АННОТАЦИЯ

Диурез является показателем адекватности искусственного кровообращения(ИК) и препараты влияющие на диурез могут быть потенциальной угрозой и причиной острой почечной недостаточности(ОПН) в раннем послеоперационном периоде.

Исследованы 181 ребенок только с врожденными септальными пороками сердца на базе научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии (г. Тараз).

В результате исследования выявлено следующее: 1) применение анестетика севофлурана во время основного этапа операций в условиях ИК у детей с ВПС позволяет сократить время пребывания больных на ИВЛ; предотвращает развитие острой почечной недостаточности, уменьшает частоту использования инотропной поддержки; обеспечивает более раннюю активизацию пациентов в раннем послеоперационном периоде и уменьшает срок пребывания пациента в отделении реанимации;

2) аминазин сохраняет диуретическую активность почек, но удлиняет время до экстубации и не влияет на диурез; 3) нитраты являются фактором риска развития острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

## СОДЕРЖАНИЕ

Аннотация	2
Содержание	3
Список сокращенных слов и аббревиатур	4
Введение	5
Глава 1. Анестезия при операциях с искусственным кровообращением при врожденных пороках сердца (обзор литературы)	8
1.1 История развития перфузиологии	8
1.2 Техника искусственного кровообращения	10
1.3 Осложнения постперфузионном периоде	18
1.4 Применение ингаляционных анестетиков в педиатрии	19
1.5 Характеристика ингаляционного анестетика севофлурана	20
1.6 Состояние проблемы дефектов межпредсердных и межжелудочковых пороков сердца	22
Глава 2. Материалы и методы исследования	32
2.1 Общая характеристика материала	32
2.2 Комплексные методы обследования	32
2.3 Статистические методы	34
2.4 Общий дизайн исследования	34
2.5 Клиническая характеристика пациентов	34
2.6 Особенности анестезиологического обеспечения.	38
2.7 Особенности искусственного кровообращения и кровяной кардиopleгии	39
2.8 Особенности хирургической техники	41
2.9 Послеоперационное ведение детей в ОРИТ	42
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение	43
3.1 Особенности состояния сердца во время ИК	43
3.2 Особенности диуреза с использованием лекарственных средств во время ИК и в раннем послеоперационном периоде	44
3.3 Анализ корреляционных зависимостей влияния лекарственных препаратов на диурез во время искусственного кровообращения	46
3.4 Анализ хирургических показателей в исследуемых группах	48
3.5 Анализ осложнений и летальности в исследуемых группах	51
Заключение	53
Выводы	56
Практические рекомендации	57
Список использованной литературы	58

## СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ СЛОВ И АББРЕВИАТУР

АИК	Аппарат искусственного кровообращения
Ао	Аорта
БА	Бедренная артерия
БВ	Бедренная вена
ВВД	Вспомогательный венозный дренаж
ВЛГ	Высокая легочная гипертензия
ВПВ	Верхняя полая вена
ВПС	Врожденный порок сердца
ДМЖП	Дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	Дефект межпредсердной перегородки
ИК	Искусственное кровообращение
КОД	Коллоидно-осмотическое давление
МКТУ	Международный Казахско-Турецкий университет
МОК	Минутный объем кровообращения
МУФ	Модифицированная ультрафильтрация
НПВ	Нижняя полая вена
ООАВК	Общий открытый атриовентрикулярный канал
ОПН	Острая почечная недостаточность
ОСП	Объемная скорость перфузии
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПОЗ	Первичный объем заполнения
СВКО	системный воспалительно-коагуляционный ответ
СЗП	Свежезамороженная плазма
ТМА	Транспозиция магистральных сосудов
ЦВД	Центральное венозное давление
ЭКК	Экстракорпоральное кровообращение
ЭМОЛТ	Эритроцитарная масса отмытая и лейкофильтрованная
Эр. масса	Эритроцитарная масса

## ВВЕДЕНИЕ.

В практической медицине по сравнению с другими специальностями кардиохирургия молодое направление. В нашей стране под контролем президента нашей Республики при поддержке правительства по 2007-2009г.г. разработана программа по развитию и доступности кардиохирургической помощи населению. В настоящее время во всех областных центрах и городах открыты кардиохирургические отделения. В детской кардиохирургии при операциях на сердце с искусственным кровообращением во время перфузии сложно контролировать диурез. Поэтому требует дальнейшего научного исследования и изучения для модернизации и улучшений.

Острая почечная недостаточность после кардиохирургических операции у детей возникает 5-33% и ассоциируется с летальностью от 20-79% в зависимости от результата исследования[1]. Ретроспективное исследование в детской хирургии сердца показывает корреляцию ОПН с удлиненной госпитализацией [2] и развитием хронических почечных заболеваний[3,4,5]. В литературе по результатам различных исследований выявлено что в детской кардиохирургии риском фактора ОПН является периоперационный высокий уровень креатинина, возраст менее одного года, пролонгированное время ИК и постоперационный синдром низкого выброса [6].

Патофизиология ОПН после ИК, который имеет сложный механизм развития. Однако в исследованиях на сегодняшний день не выявлен не один биомаркер, который мог бы предсказать и предупредить ОПН[7]. Развитие ОПН диагностируется различными центрами по разному. Но в данный момент не существует единого мнения, когда диагностировать ОПН.

Назначение диуретиков бесспорно увеличивает диурез во время искусственного кровообращения, но увеличение дозы петлевых диуретиков вызывает вторичный некроз канальцев почечной ткани, и соответственно увеличивает риск послеоперационной почечной недостаточности [8].

Lombardi R. с соавторами выявил, что фуросемид не только оказывает протективное действие, но и в результате является вредным для организма[9]. Однако Lassnigg A. в исследовании [10]показал что прием фуросемида улучшает диурез во время ИК.

В исследованиях Caimmi P P.[11] показал низкое влияние психоактивных веществ на уровень развития ОПН. При применении седативных препаратов в раннем послеоперационном периоде снижается риск развития ОПН [12].

Несколько исследований провели по изучению маннитола: Rigden S.P. с соавторами и выявил снижение креатинина после операции [13], однако Fisher A.R. выявил высокие цифры мочевины [14]. Loef B.G. выявил улучшение гломерулярной фильтрации после приема клонидина [15]. Thakar C.V. в своих исследованиях использовал дилтиазем, который не показал улучшение почечной фильтрации [16]. Однако Fansa I. доказал протективное свойство дилтиазема и улучшение почечных показателей [17]. Но в тоже время



Bergman A.S. обнаружил в своих исследованиях что применение дилтиазема при имеющейся почечной патологии увеличивает риск развития ОПН [18].

Поэтому исследование поиска биомаркеров все еще продолжается и требует тщательного исследования. Учитывая что диурез является показателем адекватности ИК мы полагаем, что препараты влияющие на диурез могут быть потенциальной угрозой и причиной ОПН в раннем послеоперационном периоде. В нашей работе применялось комбинация лекарственных препаратов для улучшения мочеотделения во время перфузии у детей с ВПС.

Представленная работа является комплексным исследованием, посвященным оценке и разработке протокола ведения анестезиологического пособия у детей с септальными дефектами во время искусственного кровообращения и позволит центрам, занимающиеся детской кардиохирургией, определить тактику ведения анестезиологического пособия, оценить перфузию паренхиматозных органов и профилактике ранней послеоперационной почечной недостаточности учитывая трансфузионную терапию во время ИК.

**Цель исследования.** Выявить влияние севорана на уровень диуреза во время искусственного кровообращения и оценить ближайшие результаты в раннем послеоперационном периоде.

**Задачи исследования:**

1. изучить особенности диуреза как показатель адекватности перфузии тканей во время искусственного кровообращения с применением севорана при коррекциях врожденных септальных пороков сердца;
2. оценить клинические результаты применения севорана во время ИК и провести сравнительный анализ с применением лекарственных препаратов влияющих на почечный кровоток;
3. оптимизировать протокол ведения ИК с применением севорана во время коррекции септальных врожденных пороков сердца у детей с весом менее 25кг;

**Научная новизна.**

1. Доказана высокая эффективность применения севорана при операциях с ИК у детей с весом от 5 до 25 кг для сокращения периода индукции анестезии и ускорения послеоперационной активизации.
2. Выявлено влияние севорана улучшающий почечный кровоток и диурез во время ИК при коррекциях септальных врожденных дефектов у детей, тем самым снижающий на 11% риск развития ОПН.
3. Оптимизирован протокол анестезиологического пособия с использованием ингаляционного анестетика севорана на всех этапах операции на открытом сердце у детей с весом от 5 до 25 кг, оперируемых с искусственным кровообращением по поводу врожденных септальных пороков сердца.

## **Практическая значимость работы**

В процессе проведения научной работы были оптимизированы протоколы ведения ИК и анестезиологического пособия при коррекциях врожденных септальных дефектов у детей с весом от 5 до 25 кг с применением севорана снижающий риск развития раннего ОПН.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 63 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и метода исследования, результатов собственного исследования, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы

Количество иллюстраций: 10 таблиц, 7 рисунков, 2 диаграммы и 94 использованных литературных источников.

## **ГЛАВА 1. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В последние годы в Казахстане проводится более 28000 открытых операций по поводу врожденных пороков сердца (ВПС). Увеличивается также количество клиник, выполняющих коррекцию сложных ВПС у детей. Во всем мире существует тенденция более раннего устранения врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы. Несмотря на явные успехи кардиохирургии, процент летальных осложнений при операциях на открытом сердце по поводу врожденной сердечной патологии остается довольно высоким (более 5%). При некоторых сложных ВПС, таких как общий открытый атриоventрикулярный канал (ООАВК) и транспозиция магистральных артерий (ТМА), он достигает 25%. Коррекция этих пороков осуществляется чаще всего на первом году жизни.

Так, 85,6% всех операций по поводу ТМА проводятся в периоде новорожденности и младенчества, причем 89% хирургических вмешательств приходится на анатомическую и гемодинамическую коррекцию, осуществляемую в условиях ИК. Тяжесть состояния этого контингента определяется не только наличием порока сердца, но и возрастом пациентов. Этот фактор значительно увеличивает риск осложнений, связанных с хирургическим вмешательством и экстракорпоральным кровообращением. Поэтому еще долгие годы будет актуальна проблема дальнейшей оптимизации перфузионных технологий и протоколов проведения ИК у самых маленьких пациентов [19, 20].

### **1.1 История развития перфузиологии**

Существование современной кардиохирургии нельзя представить без искусственного кровообращения. Перфузиология не так давно начала развиваться как область медицины, клинический период развития начался с ушивания межпредсердного дефекта в условиях полного сердечно-легочного обхода, которая была выполнена J. Gibbon в 1953 г. Однако клиническому применению метода предшествовал длительный экспериментальный период.

Его началом считается 1813 г., когда французский физиолог Le Gallois выдвинул гипотезу о том, что жизнь может быть сохранена путем перфузии любой части организма, даже если эту часть отделить от тела. В XIX и начале XX столетия активно изучалась физиология кровообращения, разрабатывались устройства для нагнетания и оксигенации крови, решались проблемы свертываемости и несовместимости донорской крови. Первые эксперименты с ИК осуществлялись на животных и частях тела гильотинированных преступников. Над воплощением идеи оживления человека после смерти трудились выдающиеся физиологи того времени. Искусственное кровообращение рассматривалось ими как очень подходящий метод решения



этой задачи. Значимыми событиями той эпохи были открытия такого современного антикоагулянта, как гепарин (McLean, 1916; Howelt, Holt, 1918) и групп крови (Landsteiner, 1900; Gastello, Sturli, 1902), что впоследствии решило проблему свертывания и трансфузионных осложнений [6, 37]. Автором метода и прототипа современного аппарата искусственного кровообращения является советский ученый-патолофизиолог С. С. Брюхоненко.

В 20-е годы XX века, изучая причины лихорадочных состояний и механизмы терморегуляции, он начал разрабатывать методику «переживания» изолированной головы собаки, жизнь которой поддерживалась с помощью изобретенного им аппарата – автожектора. Эти эксперименты, начиная с 1925 г., широко демонстрировались на съездах физиологов и патологов, в том числе в присутствии зарубежных специалистов. На научную общественность производило неизгладимое впечатление, когда отделенная от тела и лежащая на блюде голова собаки в течение нескольких часов сохраняла целый ряд признаков жизни. Познакомившись с С. С. Брюхоненко и находясь под впечатлением его исследований, Александр Беляев написал свой фантастический роман «Голова профессора Доуэля». Сначала С. С. Брюхоненко применял автожектор для оживления организма после состояния клинической смерти, а потом и при внутрисердечных операциях, которые с 1929 г. проводил совместно с Н. Н. Теребинским.

Суть эксперимента заключалась в искусственном создании и последующем устранении различных пороков и дефектов клапанов у собак в условиях ИК. Результаты исследований были опубликованы во французском журнале «Физиология и общая патология» в 1929 г. Описывая метод, Брюхоненко указывал: «Решение проблемы кровообращения всего организма открывает дорогу производству операций на сердце (например на клапанах его)». Кроме изобретения автожектора, который был запатентован в Англии, Германии, Франции, С. С. Брюхоненко разрабатывал фундаментальные направления, которые переросли в современные экстракорпоральные технологии. В его лаборатории проводились опыты с применением системной гипотермии, в том числе с целью защиты миокарда, предполагалось использование ИК для решения задач трансплантологии. Идея оживления организма после клинической смерти нашла свое практическое развитие в методиках вспомогательного кровообращения [23].

Концепция экстракорпорального кровообращения (ЭКК) широко развивалась и во всем мире. В 1937 г. J. Gibbon отметил, что «машина в состоянии заменить функцию сердца и легких, давая возможность хирургу устранять внутрисердечные пороки под контролем зрения в относительно сухом и обескровленном поле, в то время как мозг, миокард, печень, почки и другие органы и ткани будут получать адекватный поток оксигенированной крови из аппарата «сердце-легкие».

И, наконец, долгая работа исследователей 6 мая 1953 г. увенчалась успехом, когда J. Gibbon выполнил первую успешную операцию коррекции



ВПС с применением сердечно-легочной машины. В 50-е и 60-е годы XX века во всем мире, особенно в Северной Америке и Европе, наблюдалась настоящая эпидемия использования ЭКК [21, 22, 46].

В СССР первые операции на открытом сердце были выполнены в институте, руководимом А. А. Вишневым, в 1957 г. На протяжении 54 лет с момента первой успешной операции на открытом сердце происходило постоянное усовершенствование аппаратов, появление оксигенаторов и экстракорпоральных контуров (ЭК-контуров) с минимальными первичными объемами заполнения и внедрение новых биосовместимых материалов. Все это должно было минимизировать неблагоприятное воздействие перфузии на организм. Разработка и внедрение гемодилюции (Panico и Neptune, 1959), гипотермии в сочетании с искусственным кровообращением (Sealy, 1958) и методов защиты миокарда (Melrose, 1955) способствовали оптимизации перфузионного протокола и повлекли за собой ряд фундаментальных исследований, посвященных изучению патофизиологических и клинических аспектов этих направлений.

Достигнутые успехи позволяют в настоящее время устранять весь спектр кардиохирургической патологии, включая коррекцию сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни [21, 25, 26]. Проведение ИК у детей, особенно новорожденных и младенцев, по многим аспектам отличается от взрослой перфузии и требует от специалиста знаний физиологии и патофизиологии детского организма, а также корригируемой патологии. Несмотря на имеющиеся различия, принципы проведения перфузии одинаковы для всех возрастных категорий пациентов.

Тем не менее протоколы, принятые в клиниках, весьма отличаются друг от друга [20, 27, 26]. Описывая существующие тенденции, мы попытаемся обосновать принципы протокола педиатрической перфузии, сложившиеся за долгие годы существования детской кардиохирургии в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (более 50 лет) и основанные на собственном научно-практическом опыте.

## **1.2 Техника искусственного кровообращения**

Искусственное кровообращение можно определить как метод, позволяющий временно замещать функцию сердца и легких при помощи механического и физиологического блоков аппарата искусственного кровообращения (АИК) [21, 25]. К механическому блоку относится сам АИК, основными составляющими частями которого являются насосы (роликовые и центрифужные), а также электронные системы контроля и безопасности (давления, температуры, уровня в кардиотомном резервуаре, воздушных пузырьков и т. д.).

Конфигурация аппаратов может быть произвольной в зависимости от потребностей клиники. Это особенно актуально для педиатрической перфузии, где имеется обоснованное стремление к сокращению первичного объема заполнения системы. Проблема решается за счет оптимизации АИК, который

может быть доукомплектован специальным выносным педиатрическим модулем, позволяющим максимально сократить длину магистралей. Адекватность венозного оттока от пациента обеспечивается за счет использования вспомогательного венозного дренажа (ВД).

Основным узлом механического блока является артериальный насос, который замещает функцию сердца, обеспечивая необходимый полный или частичный минутный объем кровообращения (соответственно полная или вспомогательная перфузия). В качестве основного мотора может применяться центрифужный насос, который в отличие от роликового менее травматичен для крови, так как не является окклюзионным. Зависимость производительности от пред- и постнагрузки также относится к его преимуществам, широко используемым при всех видах длительного вспомогательного кровообращения. Остальные роликовые насосы АИК могут применяться в качестве коронарных отсосов, левожелудочкового дренажа, для нагнетания кардиopleгического раствора и проведения ультрафильтрации [28, 26].

К физиологическому блоку АИК относят одноразовый ЭК-контур, центральным узлом которого является оксигенатор, замещающий во время ИК функцию легких. Это устройство предназначено для насыщения крови кислородом и удаления углекислого газа. В педиатрической практике преимущественно используются мембранные оксигенаторы, которые отличаются своими техническими характеристиками. К ним относятся: максимальная производительность (л/мин), площадь газообменной поверхности (м<sup>2</sup>), материал мембран (полипропилен, силикон), падение давления на оксигенаторе при различных скоростях, объем заполнения, отсутствие или наличие покрытия (гепаринового или биосовместимого) и т. д. Оксигенаторы для разных возрастно-весовых категорий пациентов отличаются своей максимальной производительностью и первичным объемом заполнения.

ЭК-контур состоит из следующих обязательных и необязательных элементов: жесткого или мягкого кардиотомного резервуара различной емкости, насосного сегмента (диаметром от 1/4 до 1/2 дюйма), теплообменника, артериального фильтра-ловушки, артериальной и венозной линий (диаметром от 3/16 до 1/2 дюйма), двух или трех магистралей для отсосов. Комплектация может быть произвольной и выполняться производителем на заказ в зависимости от потребностей клиники [28, 26, 29]. Перед началом перфузии ЭК-контур должен быть заполнен, деаэрирован и подсоединен к сердечно-сосудистой системе больного.

Составы первичного объема заполнения (прайма) крайне разнообразны и зависят от многих показателей (возраста и массы тела пациента, ОЦК, исходного гематокрита и т. д.). Прописи отличаются в зависимости от принятого в учреждении перфузионного протокола, однако основными его компонентами являются: гепарин, кристаллоидные и корригирующие растворы (KCl, NaHCO<sub>3</sub>), эритроцитарная масса, растворы естественных (альбумин, свежезамороженная плазма) и синтетических коллоидов (гидроксиэтилкрахмал



и производные желатины). Часто в состав перфузата входят также маннитол, апротинин и антибиотик [30, 20, 27, 26, 29].

Мы считаем, что состав перфузионной среды должен быть таким, чтобы на начало ИК не происходило значимых изменений «заинтересованных» параметров гомеостаза.

В зависимости от выбора перфузионной техники используются один или два венозных катетера. При работе с циркуляторным арестом для достижения необходимого уровня гипотермии достаточно одного катетера в правом предсердии. Стандартным является подсоединение по схеме: верхняя полая вена (ВПВ), нижняя полая вена (НПВ)→аорта (Ао). Использование прямых или угловых моделей зависит от выбора хирурга.

Для верхней полой вены чаще используется угловая модель, а для нижней – угловая или прямая. Схема канюляции определяется также анатомическими особенностями порока. Например, при перерыве дуги аорты может применяться раздельная аортальная канюляция (до и после перерыва), при которой размеры канюль должны быть одинаковы. Для первого этапа коррекции синдрома гипоплазии левого сердца вместо восходящей аорты может канюлироваться легочная артерия.

При повторных операциях может возникнуть необходимость начала ИК по схеме «бедренная артерия (БА) – бедренная вена (БВ)» [27, 26]. Артериальные канюли и венозные катетеры должны обеспечивать адекватный артериальный поток и венозный дренаж. Размеры аортальных канюль определяются исходя из необходимого для пациента максимального минутного объема кровообращения (МОК) и пропускной способности канюли определенного диаметра.

Диаметры венозных катетеров зависят как от массы тела пациента, так и от размеров полых вен, определяемых визуально хирургом (диаметр катетера не должен превышать  $\frac{2}{3}$  просвета сосуда). При невозможности обеспечения адекватного оттока венозной крови из-за низкой пропускной способности катетеров применяется техника ВВД. Тяжелые осложнения, связанные с расслоением аорты или канюляцией брахиоцефального ствола, можно своевременно распознать и избежать их последствий при постоянном измерении давления в артериальной магистрали.

Причинами повышения давления могут быть также перегиб артериальной магистрали, несоответствие размера канюли расчетной скорости. Неправильное положение венозных катетеров нарушает венозный возврат и повышает гидростатическое давление в соответствующем венозном бассейне, что сопровождается быстрым развитием интерстициальных отеков и выражается в плохом венозном оттоке. При отсутствии других причин (недостаточный, избыточный диаметр катетера, недостаточная высота для обеспечения гидростатического дренажа и т. д.) следует добиваться правильного положения катетера и адекватного оттока [31, 32].

После канюляции магистральных сосудов начинается перфузия, которая до момента пережатия полых вен и соответственно прекращения притока крови к правым отделам сердца называется параллельной, после пережатия – полной. После снятия турникетов с полых вен и зажима с аорты начинается параллельная перфузия, которая может проводиться с полными объемными скоростями, когда необходимый минутный объем кровообращения (МОК) осуществляется аппаратом ИК, и перфузия во вспомогательном режиме – когда часть МОК обеспечивается работой сердца, а часть – производительностью артериальной помпы [21].

Так как целью искусственного кровообращения является адекватная доставка кислорода тканям [21, 25], то одним из главных показателей является объемная скорость перфузии (ОСП, л/мин), которая рассчитывается на основании площади поверхности тела и необходимого перфузионного индекса (ПИ, или ОСП, л/м<sup>2</sup>/мин), являющегося аналогом сердечного индекса (СИ) при естественном кровообращении. ОСП, или ПИ (л/м<sup>2</sup>/мин) зависит от режима гипотермии и возраста больного. У детей более высокий уровень основного обмена и соответственно СИ.

В зависимости от глубины гипотермии (нормотермия и поверхностная гипотермия (36–32 °С), умеренная гипотермия (32–26 °С), глубокая гипотермия (26–18 °С) и выраженная гипотермия (ниже 18 °С), выделяют четыре перфузионных режима [28, 33]. Снижение температуры уменьшает потребности организма в кислороде и тем самым дает возможность редуцировать ОСП. Нормотермическая перфузия проводится с объемной скоростью, равной СИ пациента в условиях основного обмена и отличается у разных возрастных категорий больных. У детей до года и раннего возраста исходным ПИ принято считать показатель, равный 3,0–3,5 л/м<sup>2</sup>/мин, у взрослых – 2,4 л/м<sup>2</sup>/мин [25, 26, 29]. Перфузия в условиях умеренной гипотермии осуществляется с объемными скоростями 2,2–2,4 л/м<sup>2</sup>/мин у всех категорий больных с возможностью ее временного снижения до 1,8 л/м<sup>2</sup>/мин, если это потребуется. К снижению объемных скоростей при охлаждении следует относиться с осторожностью. Из-за неравномерности температур в различных регионах микроциркуляции существуют области с большей и меньшей потребностью в кислороде [33, 26].

Перфузия с редуцированными кровотоками (Low-Flow-Perfusion) проводится в условиях глубокой гипотермии (ниже 24 °С) и часто сочетается с полной остановкой кровообращения. Этот режим бывает необходим при коррекции сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни. При охлаждении больного до 24 °С объемную скорость перфузии можно снизить до 1,2 л/м<sup>2</sup>/мин, а при более глубокой гипотермии (18–20 °С) и до 35 мл/кг/мин [33, 26]. Циркуляторный арест, или плановая полная остановка искусственного кровообращения может осуществляться при охлаждении пациента ниже 18 °С гест. В аварийных ситуациях или по хирургическим показаниям перфузия может быть остановлена на незначительное время и при более высоких



температурах. Допустимое время остановки ИК при различных температурных режимах приведено в таблице 3. При циркуляторном аресте лучше визуализируется операционное поле. Многие клиники при коррекции сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни предпочитают этот режим по сравнению с редуцированными кровотоками, так как он сокращает время ИК [20, 34].

При этом создаются идеальные условия для работы хирурга, связанные с отсутствием канюль в операционном поле и коллатерального кровотока, мешающих оптимальной визуализации анатомических структур. Технически эта методика выполняется в определенной последовательности. Сначала останавливают артериальный мотор и пережимают артериальную магистраль. Венозная магистраль остается открытой практически до полного смещения перфузата в венозный резервуар (часто это совпадает с моментом окончания кардиopleгии). На этапе остановки кровообращения начинают рециркуляцию перфузата в контуре, проводят коррекцию кислотно-основного и электролитного составов. После восстановления кровотока необходимо избегать градиента между температурой согревающей жидкости и оттекающей крови более 8°C [27, 26]. По данным обзора перфузионных технологий [20], только 44% учреждений использовали циркуляторный арест в 2004 г. по сравнению с 72% в 1989 г. По мнению разных авторов, допустимое время остановки ИК колеблется от 20–30 [35, 36, 37] до 65 мин [20].

В педиатрической практике 25,4% кардиохирургических центров Северной Америки для защиты головного мозга иногда используют ретроградную перфузию [20]. Постоянная антеградная перфузия применяется при реконструкциях дуги аорты. Кроме соблюдения общих предписаний протокола, принятого в учреждении, перфузиолог непрерывно и дискретно во времени контролирует показатели, свидетельствующие об адекватности перфузии, и проводит своевременную их коррекцию. Адекватность доставки кислорода оценивается по коэффициенту экстракции на основании показателя насыщения венозной крови кислородом ( $SatvO_2=65-75\%$ ).

Причинами низкого венозного насыщения являются: артериальная гипоксемия, недостаточная ОСП, низкая кислородная емкость крови, наличие работающих шунтов в ЭК-контуре. Высокая венозная сатурация может быть следствием гипероксии, высокой ОСП, высокого гематокрита, несоответствующего глубине гипотермии, перераспределения и централизации кровотока вследствие стресс-реакции организма на ИК [31, 30, 27, 26]. Адекватность по метаболическим признакам оценивается на основании нормальных физиологических параметров кислотно-основного состояния (КОС), определяемых с поправкой (pH-stat) или без поправки на температуру ( $\square$ -stat). pH-stat, обеспечивая равномерное охлаждение головного мозга за счет  $CO_2$  – зависимой вазодилатации, имеет преимущества при глубокой гипотермии, особенно перед циркуляторным арестом у детей, где факторами повреждения мозга являются гипоксия и ишемия [38, 39, 40, 41]. Единого

мнения об уровне перфузионного давления во время ИК не существует. В большинстве детских протоколов предложен диапазон от 20 до 70 мм рт. ст. на гипотермии и от 30 до 70 мм рт. ст. во время согревания и нормотермии [20, 27, 26].

В последнее время все большее количество детских клиник [20] прибегают к фармакологической коррекции гипотензии. По данным обзора перфузионных технологий, в 2004 г. 40% учреждений повышали давление от 20 до 29 мм рт. ст., 24,4% корректировали диапазон 30–39 мм рт. ст., 17% – свыше 40 мм рт. ст., а 17,8% – никогда не применяли вазопрессоров.

Повышенное внимание к нижней границе перфузионного давления исходит из взрослой практики, связанной с тем, что большинство больных – это «возрастные» пациенты, основным фактором повреждения головного мозга у которых являются выраженный цереброваскулярный стеноз и нарушение миогенной регуляции мозгового кровотока, связанное с гипертонией. У остальных пациентов, и особенно у детей, соответствие ОСП потребностям организма в кислороде обеспечивает необходимый мозговой кровоток [25, 27].

Искусственное повышение перфузионного давления вазопрессорами только усугубляет существующие расстройства микроциркуляции [31, 42]. Высокое перфузионное давление повышает риск возникновения расслоения аорты и геморрагического инсульта, поэтому должно своевременно снижаться. Средством выбора в большинстве центров считается газовый анестетик изофлюран, который используется в 88% случаев [20].

Для коррекции гипертензии, методом выбора является углубление анестезии (добавление опиоидов) и инфузия нитратов по эффекту (до 10 мкг/кг/мин). Уровень центрального венозного давления (ЦВД) во время полной перфузии должен стремиться к нулю, то есть не должно быть никаких препятствий для свободного оттока. Высокое ЦВД на фоне сниженного коллоидно-осмотического давления (КОД) и повышенной сосудистой проницаемости будет способствовать экстравазации жидкости и развитию интерстициальных отеков, результатом которых будет расстройство тканевого метаболизма [42].

После выполнения основного этапа операции, восстановления сердечной деятельности, согревания пациента и назначения необходимой инотропной терапии преднагрузка на сердце постепенно увеличивается до минимальных цифр ЦВД, при которых достигается адекватная гемодинамика при терапевтических дозах кардиотоников. В педиатрической практике мы очень деликатно относимся к преднагрузке, учитывая низкую сопротивляемость детского миокарда объемным перегрузкам [43]. Органные признаки являются вспомогательными и свидетельствуют о состоянии кровоснабжения конкретного органа [21, 28].

Наличие диуреза (свыше 0,5 мл/кг/ч) свидетельствует об удовлетворительном кровотоке и сохранности фильтрационной функции почек [26]. Адекватность мозгового кровотока может контролироваться методом



транскраниальной доплерографии, а обеспечение мозга кислородом – по результатам мозговой редоксиметрии. По характеру восстановления сердечной деятельности, потребности в инотропных препаратах, времени реперфузии можно судить об эффективности комплекса мероприятий по защите миокарда и т. д.

Обязательному контролю во время ИК подлежат следующие параметры [31, 26]: – объемная скорость перфузии (должна соответствовать температурному режиму и возрасту пациента); – давление в артериальной магистрали (не должно превышать сумму показателей среднего перфузионного давления, сопротивления контура и артериальной канюли); – объем и состав газовой смеси (зависит от скорости и температурного режима перфузии, корректируется на основании анализа артериальных газов крови); – показатели кислотно-основного и электролитного равновесия, уровень гематокрита, концентрация Нb, глюкозы, общего белка, лактата, осмолярность (контролируются через определенные промежутки времени и после их коррекции; возможно измерение большинства показателей «on line»); – перфузионное и центральное венозное давление (мониторинг); – температура больного (в носоглотке, прямой кишке, на большом пальце стопы) и наличие температурных градиентов (не более 4 °С), между температурой теплоносителя (°С) и оттекающей крови (не более 8–10 °С); – активированное время свертывания (АСТ, 480–600 с).

Из контролируемых показателей хотелось бы остановиться на допустимом уровне минимального гематокрита (%) и  $paO_2$  (мм рт. ст.) и высказать свое мнение в отношении этих параметров. Для предотвращения негативных эффектов гипотермии в практику ИК был внедрен метод гемодилюции, положительный эффект которой связан со снижением гематокрита (Hct), уменьшением вязкости крови и улучшением микроциркуляции [44–46, 26].

Различные мнения существуют относительно минимального гематокрита во время педиатрической перфузии. По данным обзора перфузионных технологий, этот показатель находится в пределах от 24 до 30%. R. Tschaut и S. Latz [26] сообщают, что в большинстве центров уровень гематокрита у детей поддерживается выше 18%. Гематокрит свыше 20% на гипотермии рекомендует протокол Мичиганского центра [27, 26]. Об уровне в 10,5%, как о приемлемом, сообщают J. Stein и соавт. [47]. В других клиниках Европы [48] гематокрит не снижают менее 30%.

Совершенно очевидно, что реологические закономерности при гипотермии не должны иметь «возрастных поправок». Степень разведения по гемоглобину в условиях гемокомпонентной терапии не обязательно соответствует параллельному снижению концентрации общего белка и КОД. Поэтому, работая в гипотермическом режиме у всех категорий больных, мы придерживаемся правила Бергера [42], гласящего, что гематокрит при гипотермии должен соответствовать градусу гипотермии. Концентрацию общего белка стараемся поддерживать выше 45 г/л. В состав прайма для

коррекции КОД обязательно входит маннитол 15% (0,5 г/кг). Оптимальный уровень гематокрита необходим при отключении пациента от АИК, так как низкие его показатели провоцируют гипердинамическое состояние кровотока, гемическую гипоксию, расстройства гемостаза. На момент окончания перфузии для детей с цианотическими пороками сердца в большинстве клиник стремятся к достижению уровня гематокрита 28–45%, а для пациентов без предоперационного цианоза – к среднему показателю, равному 30% [20, 26].

Гипероксия, часто сопровождающая ИК, обладает как защитными [49], так и повреждающими (особенно у детей с исходной артериальной гипоксемией) свойствами [43, 50]. Ее протективные способности обусловлены увеличением утилизации растворенного кислорода при гипотермии [51, 49]. Диапазон  $paO_2$  100–200 мм рт. ст. на гипотермии считают приемлемым 33,3% кардиохирургических учреждений Северной Америки.

Уровень этого показателя, равный 200–300 мм рт. ст., поддерживают 39,2% ответивших на последний опрос. Гипероксию (более 300 мм рт. ст.) считают допустимой у детей 37,2% клиник. Тактику преоксигенации перед циркуляторным арестом используют 24% учреждений, считая гипоксию головного мозга более значимым фактором, чем повреждение, вызванное образованием свободных радикалов [20].

Методика постепенной реоксигенации с высоким уровнем  $paO_2$  в режиме редуцированных кровотоков и перед циркуляторным арестом, предложенная В. Allen и соавт. [43], представляется нам компромиссной при хирургической коррекции сложных ВПС у пациентов с выраженной гипоксемией. В связи со значимой гемодилуцией и склонностью к «капиллярной утечке», обязательной перфузионной техникой, особенно у новорожденных и младенцев, является ультрафильтрация (УФ) [52, 53]. В педиатрической практике широко используются все существующие методы УФ [54, 52].

Наряду с гемосепараторами она применяется для оптимизации электролитного, метаболического состава прайма и, возможно, для снижения его иммунологической реактивности [52, 20]. Для управления гемогидробалансом традиционно применяется классическая УФ. Методикой, использующейся практически только у детей, является модифицированная ультрафильтрация (МУФ), направленная на редукцию интерстициальных отеков после окончания ИК. D. Joinois и соавт. [55] показали эффективность высокообъемной УФ нулевого баланса у детей для достижения лучших цитокиновых профилей и клинических результатов.

То или иное сочетание методов применяется в большинстве клиник, занимающихся детской кардиохирургией. Показания к их использованию весьма индивидуальны. Например, в протоколе педиатрической перфузии Мичиганского центра рекомендуется использовать МУФ у детей с массой тела до 15 кг, а в остальных случаях – по усмотрению хирурга [27]. В своем протоколе хотелось бы иметь более четкие указания. У новорожденных и детей с массой тела до 5 кг мы применяем так называемую комбинированную УФ,



включающую ультрафильтрацию прайма, классическую УФ на согревании и МУФ.

У детей с массой тела до 10 кг и больше при длительной перфузии (свыше 60 мин) рутинно используем классическую ультрафильтрацию. Ультрафильтр может устанавливаться интраоперационно [28] по общим показаниям (высокий процент гемодилюции при достаточном уровне в кардиотомном резервуаре). У пациентов с высокой легочной гипертензией (ВЛГ) стараемся максимально использовать все виды УФ для улучшения клинического результата. Комбинированная ультрафильтрация в случае ВЛГ применяется у детей с массой тела до 20 кг. У более крупных пациентов с ВЛГ ультрафильтр используем для оптимизации прайма и высокообъемной УФ на этапе согревания.

### **1.3 Осложнения в постперфузионном периоде**

Осложнения после проведения ИК можно разделить на две группы [28, 26]. К первой относятся так называемые технические осложнения, связанные с отказом оборудования, дефектами ЭК-контуров. К ним относятся: массивная воздушная эмболия из ЭК-контра или по дренажу левого желудочка; гипоксемия, связанная с низкой оксигенирующей способностью оксигенатора; утечка перфузата. Встречаются также дефекты магистралей и коннекторов. Вторая группа осложнений не связана с отказом техники, дефектом материалов или явными ошибками перфузиолога, нарушающего требования гарантии безопасности пациента.

В первую очередь стоит отметить неврологические расстройства. Воздушная микроэмболия из ЭК-контра может быть связана с наличием мусса в венозной магистрали, что сопровождается его появлением в артериальной линии, хотя при использовании мембранных оксигенаторов этот риск в значительной степени снижается. Также шприцевое введение фармакологических препаратов и жидкостей в кардиотомный резервуар сопровождается увеличением количества микроэмболов в артериальной линии. Наличие выраженных температурных градиентов между притекающей кровью и центральной температурой пациента во время охлаждения увеличивает образование микропузырьков в системе микроциркуляции. В течение согревания большие градиенты температур между теплообменником и кровью пациента увеличивают микроэмболическую газовую фракцию. Другой причиной неврологических осложнений является гипоксия, чаще всего связанная с циркуляторным арестом [27, 56, 26].

Часто после ИК, особенно у новорожденных и младенцев, встречаются проблемы гемостаза. Постперфузионное количество тромбоцитов коррелирует с длительностью ИК. Оно снижается в результате травмы в ЭК-контуре, при контакте с чужеродной поверхностью и поврежденным в результате системного воспаления эндотелием. После длительной перфузии количество тромбоцитов

может достигать 10% от исходного значения. Неполная нейтрализация гепарина приводит к продолжающемуся диффузному кровотечению. В 15% случаев после длительного ИК отмечаются почечные осложнения, сопровождающиеся гематурией или олигоанурией. Коррекция ВПС у маленьких детей может закончиться синдромом низкого сердечного выброса, который будет требовать назначения высоких доз инотропных препаратов или применения вспомогательного кровообращения [26].

Особую группу составляют осложнения, связанные с синдромом системного воспалительнокоагуляционного ответа (СВКО), при котором происходит гиперактивация иммунной системы, повышение проницаемости микроциркуляции с формированием интерстициальных отеков с последующей тканевой гипоксией. Для его предупреждения все чаще используются биосовместимые и гепариновые покрытия [26], лейкодеплеция [43], различные методики ультрафильтрации [54, 52], фармакологические препараты: кортикостероиды [57, 58–60, 61], аprotинин [62, 63, 64, 65] NO-донорские соединения [66, 67, 68] и т. д. Параметры перфузионного протокола, такие как глубина гипотермии [69, 70] стратегия оксигенации [43, 50] и управления газовым составом крови [38], степень гемодилюции [71] также влияют на выраженность системного воспаления после ИК.

В связи с современными возможностями кардиохирургии все большее внимание уделяется дальнейшему повышению качества лечения. В области искусственного кровообращения, особенно у детей, должны быть решены еще многие проблемы, чтобы приблизить его к идеальной перфузии, которая, по мнению П. Галетти и Г. Бричер, теоретически существует и характеризуется «физиологическими величинами всех измеряемых параметров гомеостаза».

#### **1.4 Применение ингаляционных анестетиков в педиатрии**

В структуре общих анестезий ингаляционные средства у детей используются значительно чаще, чем у взрослых пациентов. Это связано, прежде всего, с широким применением масочных анестезий у детей.

При использовании ингаляционных анестетиков у детей следует учитывать особенности детского организма такие как: снижение связывающей способности белков, увеличенный объем распределения, снижение доли жировой и мышечной массы, что существенно изменяет фармакокинетику и фармакодинамику большинства средств для анестезии.

В связи с этим начальные дозировки и интервалы между повторными введениями у детей часто значительно отличаются от таковых у взрослых пациентов. Следует также учитывать, что в детской анестезиологии абсолютное большинство оперативных вмешательств (включая самые "малые") и диагностических исследований проводится в условиях общей анестезией.

Анестетическая активность ингаляционных анестетиков в значительной степени зависит от возраста (считается, что МАК снижается с увеличением



возраста). У детей, особенно грудных, МАК ингаляционных анестетиков значительно выше, чем у взрослых пациентов. Для поддержания одинаковой глубины анестезии у грудных детей требуется приблизительно 30%-ное увеличение концентрации анестетика, по сравнению со взрослыми пациентами.

Особенностями детского возраста также являются более быстрое потребление и распределение летучих анестетиков у детей в сравнении с взрослыми. Это может быть связано с быстрым увеличением альвеолярной концентрации анестетика у детей вследствие высокого отношения между альвеолярной вентиляцией и функциональной остаточной емкостью.

Также имеет значение высокий сердечный индекс и относительно высокая его пропорция в мозговом кровотоке. Это приводит к тому, что у детей введение в анестезию и выход из нее при прочих равных условиях происходит быстрее, чем у взрослых. Вместе с тем, возможно и очень быстрое развитие кардиодепрессивного эффекта, особенно, у новорожденных.[72]

Кислород является неотъемлемой частью любой ингаляционной анестезии. Вместе с тем, на сегодняшний день хорошо известно, что гипероксигенация может вести к патологическим эффектам. В ЦНС она ведет к нарушению терморегуляции и психических функций, судорожному синдрому. В легких гипероксия вызывает воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и разрушение сурфактанта.

Особенно опасно применение 100% кислорода у недоношенных новорожденных, у которых в связи с этим возникает ретролентальная фиброплазия, приводящая к слепоте. Считается, что у таких детей это связано с резкой вазоконстрикцией сосудов незрелой сетчатки при высокой концентрации кислорода. Лишь после 44 недель гестации гипероксия не ведет к спазму сосудов сетчатки. Поэтому у таких детей противопоказано назначение высоких концентраций кислорода. При необходимости должен проводиться мониторинг с подачей кислорода в концентрациях, сопровождающихся напряжением кислорода артериальной крови (PaO<sub>2</sub>) не более 80-85 мм ртутного столба. У более старших детей при серьезной опасности гипоксии надо по возможности избегать 100% концентрации кислорода, хотя в крайних случаях можно прибегать к его ингаляции не более суток. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси до 40% может быть использована в течение нескольких суток.[73]

### **1.5 Характеристика ингаляционного анестетика севофлурана**

В последние годы в разных странах мира появились применения нового современного ингаляционного анестетика севофлурана. Сравнительный анализ свойств различных ингаляционных анестетиков демонстрирует наличие у севофлурана ряда явных преимуществ. Ряд публикаций [74, 75, 76, 165] утверждают что, данный препарат близок по своим свойствам к идеальному анестетику. Однако в доступной литературе имеются лишь единичные

сообщения о применении севофлурана во время операций у детей с врожденными пороками сердца. А также нет до сих пор единого мнения о преимуществах севофлурана перед другими анестетиками. На сегодняшний день влияние ингаляционных анестетиков (галотан, изофлуран) на центральную гемодинамику при проведении операции на сердце у детей изучено подробным образом, однако влияние севофлурана в данной категории пациентов остается пока до конца не выясненным.

Из вышеизложенного следует, что вопросы применения севофлурана для ингаляционного наркоза во время кардиохирургических операций у детей остаются актуальными.

Применение современных ингаляционных анестетиков при кардиохирургических операциях обусловлено тем, что, севофлюран, обладает прямым кардиопротективным действием, защищают миокард против обратимого и необратимого ишемического воздействия через механизмы, в которых задействованы АТФ-зависимые калиевые каналы. [77,78,79]. Ингаляционные анестетики улучшают функциональное восстановление «оглушенного» миокарда, когда эти средства применяются на интактном [80,81] или изолированном сердце [82] до, в процессе, и после [83,84] миокардиальной ишемии. Выбор севофлурана связан с тем, что, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и артериальное давление снижаются при его применении в меньшей степени, чем при использовании изофлурана и десфлурана. Севофлюран является наиболее безопасным анестетиком в кардиохирургии, поскольку он благоприятно изменяет соотношение потребности и доставки миокарду кислорода, снижая вероятность ишемии/или инфаркта миокарда при кардиохирургических вмешательствах в эксперименте [85,86].

Севофлюран - галогенизированный фторсодержащий эфир, бесцветный, не содержит добавок или стабилизаторов, химически стабильный.

В связи с низкой растворимостью в крови (коэффициент растворимости кровь/газ 0,6) альвеолярная концентрация севофлурана быстрее достигает фракционной концентрации во вдыхаемой смеси, что позволяет ускорить индукцию анестезии и сделать течение анестезии более управляемой. Отсутствие резкого запаха и быстрая индукция делают севофлюран ингаляционным анестетиком, идеально предназначенным для индукции анестезии.

Севофлюран является триггером для возникновения злокачественной гипертермии. Поэтому не рекомендуется его использование у пациентов с повышенной чувствительностью на севофлюран и другие ингаляционные галогенсодержащие анестетики.

#### Влияние на организм

**Сердечно-сосудистая система.** Севофлюран вызывает дозозависимую депрессию миокарда. При повышении концентрации севофлурана снижается артериальное давление, однако в меньшей степени, чем у других



ингаляционных анестетиков. Чрезмерное снижение артериального давления или респираторная депрессия могут быть вызваны высокой дозой анестетика, для коррекции этого состояния следует уменьшить концентрацию севофлюрана. В дозе менее 2 МАК не влияет на ЧСС. Не влияет на чувствительность миокарда к экзогенным катехоламинам.

**Дыхательная система.** Во время индукции анестезии севофлюран может вызывать следующие побочные эффекты: кашель 6%, задержка дыхания 6%, возбуждение 6%, ларингоспазм 5%. Севофлюран вызывает депрессию дыхания и устраняет бронхоспазм.

**Нервная система.** Севофлюран вызывает незначительное увеличение мозгового кровотока и ВЧД, что может нивелироваться при использовании умеренной гипервентиляции. Снижает потребность головного мозга в кислороде. Судорог не возникает.

**Нервно-мышечное проведение.** Как и другие ингаляционные анестетики севофлюран увеличивает силу и продолжительность нервно-мышечного блока, вызванного недеполяризующими миорелаксантами. Таким образом, дозу используемых миорелаксантов на поддержание анестезии можно уменьшить.

**Почки.** Севофлюран незначительно снижает почечный кровоток. В ходе метаболизма севофлюрана образуется фторид, который угнетает функцию канальцев, что нарушает концентрационную способность почек.

**Печень.** Поскольку под действием севофлюрана кровоток в портальной вене снижается, а в печеночной артерии - увеличивается, общий кровоток в печени и доставка кислорода поддерживаются на достаточном уровне.

**Педиатрия.** Севофлюран используется в педиатрической практике для проведения индукции анестезии масочным способом, а также для поддержания анестезии. Применяется как моноанестетик, так и в комбинации с другими препаратами для наркоза. Процент осложнений сопоставим с таковым при использовании галотана.

**Метаболизм.** В основном севофлюран из организма удаляется через легкие. Часть препарата подвергается метаболизму при помощи цитохрома P450 2E1 до гексафлюороспропанола с выделением неорганического флюорида и CO<sub>2</sub>. В дальнейшем гексафлюороспропанол взаимодействует с глюкуроновой кислотой в реакции конъюгации и вместе с неорганическим флюоридом элиминируются через почки. **Дозировка.** Хирургическая стадия анестезии обычно достигается при концентрации 0,5-3,0% севофлюрана без или в сочетании с закисью азота. Могут быть использованы различные наркотные контуры [87].

## **1.6 Состояние проблемы дефектов межпредсердных и межжелудочковых пороков сердца**

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) - врожденный порок сердца, характеризующийся наличием сообщения в перегородке между предсердиями, через который происходит сброс крови.

Первое упоминание об этом пороке встречается в работах Галлена. Изучение анатомии проводилось Louis (1826 г.), Ekk (1834 г.). Наиболее полное описание патолого-анатомической картины порока принадлежит С. Rokitansky (1875 г.).[88].

Первая успешная операция ушивания дефекта под контролем зрения в условиях гипотермии была сделана R. Varco (1952 г.). В СССР первая удачная операция ушивания вторичного ДМПП в условиях гипотермии была выполнена А. А. Вишневым в 1958 г., а первичного ДМПП - В. И. Бураковским в 1959 г.[89].

Одновременно с развитием методики умеренной гипотермии совершенствовался метод искусственного кровообращения, который в настоящее время стал методом выбора при коррекции ДМПП.

В зависимости от локализации дефекты межпредсердной перегородки делят на: вторичные - располагаются в области овального окна (это наиболее частый тип дефектов - встречается в 85-98% случаев);

первичные - располагаются в нижней части межпредсердной перегородки и, как правило, сочетаются с дефектом атриовентрикулярной перегородки;

синусные - располагаются в области венозного синуса, часто сочетаются с аномальным дренажом легочных вен.

Хотя эта третья группа дефектов описана еще в 1868 г. (Wagstaffe W., 1868), они стали привлекать к себе внимание только после того, как F. Lewis и соавт. (1955 г.) и D. Ross (1957 г.) описали хирургическую анатомию этих дефектов и, в частности, обнаружили, что такие дефекты, как правило, сочетаются с аномальным дренажом легочных вен. R. Hudson (1955 г.) вообще назвал их дефектами аномального формирования легочных вен.

J. Davia и соавт. (1973 г.) из 470 случаев дефектов межпредсердной перегородки в 50 (11%) случаях нашли синусные дефекты. В 43 (9,1%) случаях они сочетались с аномальным дренажом легочных вен, причем всегда правых. В большинстве (64%) случаев они дренировались в верхнюю полую вену. Согласно F. Lewis и соавт. (1955 г.) и D. Cooley и соавт. (1961 г.), такие дефекты имеют анатомические особенности, которые следует учитывать при хирургической коррекции:

- они располагаются выше овального окна и близко к верхней полую вену;
- не имеют полноценных краев дефекта;
- регулярно сочетаются с аномальным дренажом легочных вен.

Понятно, что при хирургическом закрытии таких дефектов эти особенности необходимо принимать во внимание.

Среди синусных дефектов выделяют отдельную группу. Это четвертый тип межпредсердных сообщений - дефекты коронарного синуса. Эти дефекты представляют собой аномалии (дефицит) развития левой атриовенозной



складки и, как правило, сочетаются с персистенцией добавочной левой верхней полой вены (RaghibG. и соавт., 1965; LeeM. и SadeR., 1979).[90].

При вторичных ДМПП всегда сохраняется край межпредсердной перегородки в нижнем отделе, которым он отделен от уровня предсердно-желудочковых клапанов. Расположение дефекта может быть различным, и на основании этого принципа выделяют несколько форм.

Наиболее часто (до 65% случаев) он располагается в центре межпредсердной перегородки и по всему периметру имеет выраженные края. Вторым по частоте (12%) является нижний дефект, находящийся над устьем нижней полой вены. Множественные дефекты располагаются обычно в центре перегородки, верхние дефекты – у устья верхней полой вены. Оба типа дефектов встречаются примерно с одинаковой частотой (7,1%). Верхние дефекты в большинстве своем сочетаются с пороком развития венозного синуса, вследствие чего устье верхней полой вены располагается над дефектом и кровь через него может поступать в оба предсердия. Кроме того, как уже отмечалось, этому типу дефекта часто сопутствует аномальный дренаж правых легочных вен в верхнюю полую вену.

Патфизиология порока. Гемодинамика. Основным признаком нарушения гемодинамики при ДМПП является сброс артериальной крови из левого предсердия в правое. Величина сброса варьирует в широких пределах, но обычно достигает 10–15 л/мин. Направление и объем шунта зависят от многих факторов, но определяющим является анатомо-функциональное различие правых и левых камер сердца. Вследствие большой емкости и растяжимости правого предсердия давление в нем на 3–5 мм рт. ст. ниже, чем в левом.

Такой градиент при дефектах диаметром 1–3 см служит одним из основных гидродинамических факторов сброса крови из левого предсердия в правое.

Наличие большого дефекта при условии уравновешенного давления в полостях предсердий может способствовать забросу венозной крови в левое предсердие. Наиболее часто легкая степень гипоксемии выявляется у больных с дефектом, расположенным у устья полых вен.

Сброс крови слева направо благодаря большой резервной возможности и низкой сопротивляемости сосудистого русла легких не приводит к быстрому и значительному повышению давления в правом желудочке. Возрастает прежде всего объемная нагрузка, и работа правого желудочка увеличивается в несколько раз.

При большом сбросе крови через дефект нередко возникает перепад давления между правым желудочком и легочной артерией. Появление его связано с возникновением относительного стеноза на уровне фиброзного кольца, которое не расширяется в такой степени, как легочная артерия и полость правого желудочка.

Длительное поступление большого количества крови в сосуды легких отражается на динамике кровообращения малого круга и постепенно приводит

к развитию легочной гипертензии. Небольшое повышение давления до 35–40 мм рт. ст. – нередкое явление при межпредсердных дефектах, наблюдающееся в случаях, когда объем крови, поступающей в малый круг кровообращения, превышает норму в 3 раза и более. Сосудистое сопротивление в этих случаях остается нормальным или даже слегка сниженным.

При длительном течении заболевания функциональные механизмы повышения давления постепенно заменяются органической обструкцией легочных артериол.

Клиническая симптоматика порока зависит от степени нарушения гемодинамики и изменяется с возрастом больного.

При неосложненном течении заболевания больные жалуются на одышку и сердцебиение при физической нагрузке, быструю утомляемость. При осмотре отмечают некоторое отставание в физическом развитии, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Границы сердца увеличены влево почти у всех больных в результате гипертрофии и дилатации правых отделов.

Аускультативная картина характерна. Над сердцем во втором и третьем межреберьях слева от грудины выслушивается систолический шум умеренной интенсивности. Шум никогда не бывает грубым, как при ДМЖП или стенозе легочной артерии. По своей природе он является функциональным, то есть возникает вследствие увеличенного потока крови через фиброзное кольцо легочной артерии. Над легочной артерией II тон расщеплен и его легочный компонент акцентирован.

Изменения на ЭКГ при вторичных ДМПП отражают перегрузку правых отделов сердца и характеризуются значительным постоянством. Почти у всех больных в стандартных отведениях регистрируется преобладание электрической активности правого желудочка – право-грамма (рис. 2). Угол обычно занимает диапазон от  $+90^\circ$  до  $+150^\circ$ . В правых грудных отведениях ( $V_1$ ,  $V_{avr}$ ) регистрируется высокоамплитудный зубец  $R_i$  неполная блокада предсердно-желудочкового пучка. Во II и III отведениях нередко отмечается увеличение и заострение зубца  $P$ .

Катетеризация сердца. Основными признаками ДМПП являются проведение зонда из правого в левое предсердие и повышение насыщения крови кислородом в полости правого предсердия по сравнению с пробами крови, взятыми из устья полых вен. Разница в 2 об.% и более (до 8–10 об.%) может рассматриваться как абсолютный признак сброса крови.

Забор крови из камер сердца для определения насыщения ее кислородом, запись давления в них, в легочной артерии и легочных капиллярах позволяют вычислить объем сброса, легочное сосудистое сопротивление и на основании этого сделать заключение о степени нарушения гемодинамики.

Ангиокардиография при обследовании больных с ДМПП имеет второстепенное значение и используется для выявления сброса крови через дефект.



Наиболее достоверную диагностическую информацию можно получить с помощью ЭхоКГ. При исследовании сердца в продольном и поперечном сечениях улавливается перерыв эхосигнала, благодаря чему на эхокардиограмме визуализируются положение и размер ДМПП.

Естественное течение и прогноз. В раннем детском возрасте порок, как правило, протекает доброкачественно и лишь в редких случаях ДМПП вызывает тяжелые нарушения кровообращения, которые могут явиться причиной смерти в первые месяцы жизни.

Первые клинические симптомы порока обычно появляются в 2–3-летнем возрасте. Дети отстают в физическом развитии, часто болеют пневмонией, у них появляются одышка и учащенное сердцебиение при нагрузке. Такой комплекс жалоб может сохраняться несколько десятилетий. Значительное ухудшение состояния обычно связано с появлением нарушений ритма. Другим наиболее частым осложнением естественного течения порока является сердечная недостаточность. Лечение порока до последнего времени было только хирургическим и направлено на предотвращение развития легочной гипертензии и предсердных аритмий. Операция показана только при наличии симптоматики. Дефекты диаметром менее 2–3 см следует ушивать. В остальных случаях прибегают к пластике с помощью заплаты из аутоперикарда или синтетической ткани.

Наиболее сложной в техническом отношении является операция закрытия ДМПП, расположенного у устья нижней полой вены и не имеющего края в этом сегменте. Сложность операции состоит в том, чтобы правильно оценить состояние краев дефекта и ошибочно не принять за нижний край заслонку нижней полой вены. Такая ошибка при ушивании дефекта неминуемо приведет к перемещению устья полой вены в левое предсердие и развитию тяжелой гипоксемии.

Для того чтобы предупредить это осложнение, F. Lewis (1953) разработал методику операции, в соответствии с которой дефект начинают закрывать с самого нижнего края. Первым проколом иглы прошивают передний край дефекта, затем делают 1–2 стежка по задней полуокружности устья нижней полой вены и проводят нить через задний край дефекта. Затягивание шва обеспечивает надежное закрытие нижнего полюса дефекта и перемещает устье полой вены в правое предсердие. Убедившись в правильности и прочности шва, приступают к закрытию остальной части дефекта.

Перед завязыванием последнего шва необходимо провести комплекс мероприятий, предупреждающих воздушную эмболию. В восходящей части аорты делают отверстие, зажимом частично разводят края дефекта, после снятия турникетов с полых вен начинают вентилировать в правое предсердие. Убедившись в правильности и прочности шва, приступают к закрытию остальной части дефекта.

Перед завязыванием последнего шва необходимо провести комплекс мероприятий, предупреждающих воздушную эмболию. В восходящей части

аорты делают отверстие, зажимом частично разводят края дефекта, после снятия турникетов с полых вен начинают вентиляцию легких, заполняют кровью левое и правое предсердия. Через 3-5 мин из полости левого желудочка воздух удаляют путем специального прокола верхушки сердца. Для этого сердце «вывихивают» из раны, толстой иглой прокалывают левый желудочек и некоторое время производят массаж левого предсердия, инвагинируя ушко в его полость. Вся процедура удаления воздуха из полостей сердца должна производиться очень тщательно (не менее 5-6 мин).[91].

В настоящее время для закрытия центральных дефектов межпредсердной перегородки все чаще прибегают к чрескожной транскатетеральной методике закрытия с помощью окклюдеров «Amplatzer» или других специальных приспособлений (Бокерия Л. А. и соавт., 2005; Costache V. и соавт., 2005).

Дефект межжелудочковой перегородки. В 1879 г. Roger впервые описал клинические признаки небольшого дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП). В 1897 г. Eisenmenger опубликовал посмертные находки у синего больного, умершего в возрасте 32 года: большой ДМЖП и смещенную вправо аорту. С младенческого возраста у пациента имели место цианоз и одышка, выслушивались шумы недостаточности трехстворчатого и легочного клапанов. На аутопсии были обнаружены гипертрофия и дилатация правого желудочка, расширенное кольцо трехстворчатого клапана, большой ДМЖП со смещенной аортой, атеросклероз легочных артерий и геморрагический инфаркт легких вследствие тромбоза легочной артерии Abbott (3) писала, что первое упоминание об этом пороке появилось в 1847 г. в публикации Dalrymple, однако она ввела термин комплекс Eisenmenger. Это наименование применяется для обозначения стадии естественного течения большого ДМЖП с высоким сопротивлением легочных сосудов и преимущественно право-левым шунтом.[92].

Изолированный ДМЖП является самым частым ВПС, если исключить двухстворчатый аортальный клапан, и составляет 20% всех врожденных аномалий (4,5) у детей, родившихся живыми; 1,5–3,5 случая на 1000 родившихся в срок (4-8) и 4,5-7 -на 1000 родившихся раньше срока. Меньшая частота этого порока среди взрослых с ВПС вызвана главным образом спонтанным закрытием многих дефектов. Дефект межжелудочковой перегородки чаще диагностируется у лиц женского пола - в 56% случаев против 44% у лиц мужского пола (6). Дефект межжелудочковой перегородки является наиболее частым пороком при большинстве хромосомных синдромов - трисомии 13, трисомии 18 и трисомии 21. В большинстве случаев (более 95%) дефект не сочетается с хромосомными аномалиями. Этиология порока является мультифакторной. Причинами могут служить как наследственная предрасположенность, так и влияние факторов внешней среды.[93].

Клиника. Состояние больного зависит от размера дефекта, ЛСС и их изменений с возрастом. Обычно шум обнаруживают в первом полугодии жизни. Он может быть обнаружен в первые дни после рождения, особенно при



малых и средних размерах дефекта, когда ЛСС быстро снижается. Клиническое течение малых дефектов в младенческом и детском возрасте благоприятное. Единственную угрозу представляет эндокардит, который редко возникает до 2 лет. Симптоматика у детей в возрасте от 2 нед до 1 года обусловлена недостаточностью левого желудочка вследствие лево-правого сброса. Ведущими признаками являются одышка, потливость как проявление повышенного симпатического тонуса и быстрое утомление во время еды. Поскольку прием пищи является самой большой нагрузкой в первые месяцы, этот анамнез очень важен. Младенец быстро устает при приеме пищи. Этот симптом появляется в течение 1 мес и усиливается по мере падения ЛСС. Симптоматика у недоношенных детей появляется раньше, чем у родившихся в срок. Нередко застой в легких осложняется респираторной инфекцией, и их бывает трудно различить. При отсутствии инфекции причиной дыхательной недостаточности является отек легких различной выраженности с повышением легочного венозного давления и снижением легочного комплайенса. Снижение растяжимости легких патогенетически не связано с увеличенным легочным кровотоком и легочной гипертензией. Оно обусловлено увеличением давления в левом предсердии. Хорошо известно, что у больных с изолированными ДМПП, большим лево-правым сбросом и нормальным или несколько повышенным давлением в левом предсердии комплайнс легких нормальный и одышка отсутствует. У взрослых с митральным стенозом растяжимость легких обычно нормальна, если давление в легочном венозном русле не превышает 15 мм рт.ст..

У младенцев с большим сбросом слева направо на желудочковом уровне одышка может возникнуть при среднем давлении в левом предсердии ниже 15 мм рт. ст. Физиологическая анемия, которая наблюдается у младенцев в возрасте 2–5 мес, также сопровождается увеличением легочного кровотока (36). Относительный эритроцитоз при рождении увеличивает постнатальное сопротивление легочных сосудов, а последующая анемия способствует снижению сопротивления и увеличению шунта. У некоторых младенцев с большими дефектами в первые несколько месяцев жизни ЛСС снижается незначительно, поэтому объем лево-правого шунта небольшой. Эти дети не проходят фазу сердечной недостаточности, связанной с большой объемной нагрузкой. Благоприятное клиническое течение маскирует выраженные физиологические нарушения, приводящие к обструктивной болезни легочных сосудов с неизбежной реверсией шунта. Клиническое течение порока после стадии сердечной недостаточности может быть различным. У некоторых младенцев с большими дефектами ЛСС продолжает снижаться одновременно с увеличением шунта и усилением сердечной недостаточности. Многие из них хорошо поддаются медикаментозному лечению. Развивающаяся гипертрофия левого желудочка позволяет компенсировать объемную перегрузку и достичь улучшения состояния. У многих пациентов постепенно снижается объем шунта в период между 6 мес и 24 мес. При таком течении очень важно установить

причину сопротивления току крови слева направо. Оно может быть обусловлено увеличением ЛСС, уменьшением относительных размеров дефекта или развитием гипертрофии выводного тракта правого желудочка с функциональной или анатомической обструкцией. Для младенцев с большим сбросом крови характерно физическое недоразвитие. При больших дефектах нередко имеют место сердечный горб и систолическое дрожание. Аускультативная картина очень информативна для оценки размеров дефекта; II тон нормален при маленьких дефектах и усилен при больших. У больных с повышенным ЛСС он звонкий, не расщеплен. По левому краю грудины слышен грубый систолический шум, голосистолический или занимающий раннюю систолу. При большом сбросе крови иногда слышен диастолический шум на верхушке. При дефекте, расположенном в инфундибулярной части перегородки и сопровождающемся пролабированием аортальной створки, определяется убывающий диастолический шум. При уменьшении объема шунта симптоматика и прирост массы тела улучшаются. Уменьшение размеров дефекта относительно поверхности тела отмечается более чем у половины пациентов с большим ДМЖП.

При стабильной объемной перегрузке дети продолжают отставать в росте, страдают от одышки и повышенной потливости. Цианоз, наблюдаемый в первые недели жизни, носит преходящий характер и в последующем проявляется при чрезмерной нагрузке. Постоянный цианоз, наблюдаемый с момента рождения, указывает на вероятное наличие более сложного порока, чем изолированный ДМЖП. Цианоз, сохраняющийся больше года, говорит о реверсии шунта вследствие прогрессирования обструктивной болезни легочных сосудов или о развитии выраженного инфундибулярного стеноза. Большинство пациентов с комплексом Eisenmenger цианотичны с младенчества. Этот синдром возникает с момента рождения или развивается в течение первых 2 лет жизни. Существенное ухудшение наступает у взрослых пациентов молодого возраста. Позу на корточках принимают 15% этих больных, в возрасте старше 24 лет у каждого третьего возникают эпизоды кровохаркания. В возрасте 40 лет легочные кровотечения возникают у всех больных; в 29% случаев они являются причиной смерти.

Естественное течение. Небольшие дефекты обычно клинически себя не проявляют, если не возник бактериальный эндокардит в острой или подострой рецидивирующей форме с развитием ревматического синдрома. При средних и больших дефектах отмечаются замедление роста и развития, снижение переносимости нагрузки, повторяющиеся легочные инфекции, сердечная недостаточность в младенческом возрасте и развитие обструктивной болезни легочных сосудов с реверсией шунта и цианозом. Склерозирование легочных сосудов начинается в возрасте 6–12 мес, однако право-левый сброс обычно не возникает ранее подросткового возраста. Возможны следующие варианты течения порока:

- спонтанное уменьшение размеров или закрытие;



- развитие обструкции выводного тракта правого желудочка;
- развитие недостаточности аортального клапана;
- развитие обструкции выводного тракта левого желудочка;
- развитие обструктивной болезни легочных артериальных сосудов;
- осложнение бактериальным эндокардитом.

Спонтанное уменьшение размера или закрытие межжелудочкового дефекта является частым феноменом. Впервые этот факт описал French в 1918 г. Он обнаружил, что у маленького мальчика шум и дрожание исчезли к 5 годам. В настоящее время этот феномен зафиксирован при перимембранозных и мышечных дефектах в различном возрасте от внутриутробного до взрослого. Согласно исследованию Paladini и соавторов, 46% дефектов закрываются до родов, 23,1% - в течение первого года жизни и только 30,8% остаются открытыми (38). Из них только 15,8% дефектов диаметром менее 3 мм персистируют, в то время как 71,4% дефектов диаметром более 3 мм открыты. Как и следовало ожидать, ни один из несоосных дефектов не закрылся в отличие от перимембранозных дефектов (69%) и мышечных трабекулярных дефектов (60%). Такие же данные приводят и другие авторы. Вероятность спонтанного закрытия дефектов существенно уменьшается после первого года жизни. В одном из исследований обнаружено, что к 10-летнему возрасту 75% маленьких дефектов спонтанно закрываются, из них 83% составляют мышечные дефекты. Характерно, что частота закрытия дефектов у девочек больше, чем у мальчиков.

Механизмы закрытия перимембранозных и мышечных дефектов различны. Наиболее частым механизмом закрытия перимембранозных дефектов являются удвоение ткани трехстворчатого клапана или прогрессирующее приращение септальной створки трехстворчатого клапана к краям межжелудочкового дефекта. На основе ангиокардиографических признаков ДМЖП этот процесс ранее уподобляли так называемой аневризматической трансформации мембранозной перегородки. К настоящему времени стало ясно, что ткань, закрывающая перимембранозный дефект, не является ни аневризматической, ни исходящей из мембранозной перегородки. Аускультативная картина закрывающегося перимембранозного дефекта характеризуется появлением раннего систолического щелчка и позднего систолического шума крещендо.

Эхокардиографические исследования подтвердили, что аневризма мембранозной перегородки указывает на тенденцию к спонтанному уменьшению или закрытию перимембранозного дефекта. Закрыться или уменьшиться в размерах могут не только маленькие, но и средние и большие дефекты. При этом уменьшаются признаки сердечной недостаточности. Небольшие мышечные дефекты закрываются пробкой из фиброзной ткани, мышечными пучками или гипертрофированным миокардом правого желудочка. Пролабирующие в дефект правая и некоронарная створки аортального клапана вначале уменьшают лево-правый сброс крови. Развитие недостаточности аортального клапана указывает на этот механизм закрытия дефекта. У

некоторых пациентов выпадающая в правый желудочек створка может частично перекрыть выводной тракт. Большая аневризма мембранозной перегородки может также создавать препятствие току крови из правого желудочка.

Лечение. При небольших дефектах естественное течение благоприятное. Эти дети не нуждаются в специфическом лечении, за исключением профилактики бактериального эндокардита антибиотиками при подозрении на бактериемию и при различных хирургических вмешательствах. Если у младенца имеет место дефект средних размеров, может развиться сердечная недостаточность. Эффективное медикаментозное лечение позволяет не прибегать к раннему хирургическому вмешательству. Начальная терапия заключается в назначении дигоксина в насыщающей дозе 0,05 мг/кг в таблетках или 0,04 мг/кг внутривенно (максимально 1 мг). Вначале назначают половину этой суточной дозы и дают с интервалом 6-8 ч. Поддерживающие дозы варьируют от 0,008 до 0,01 мг/кг/день при двукратном пероральном приеме (максимально 0,25 мг/день). Фуросемид назначают в дозе 1–2 мг/кг внутривенно ребенку с тяжелой симптоматикой в течение нескольких дней, если необходимо. При продолжительном использовании следует контролировать электролиты и азот мочевины в крови.

Пациентам, которые требуют хронического приема диуретиков, назначают в сочетании гидрохлортиазид и альдактон по 1–2 мг/кг/день каждого препарата. Альтернативным в трудных случаях является прием фуросемида 2–3 мг/кг/день в сочетании с альдактоном (верошпироном). При этом потеря калия происходит редко и в его восполнении нет необходимости. Восполнение калия у большинства младенцев является трудной задачей из-за его плохого вкуса. Хронический прием фуросемида может привести к гиперкальциемии, повреждению почек и электролитному дисбалансу. При лечении сердечной недостаточности полезно снижать системную постнагрузку каптоприлом в дозе 0,1–0,3 мг/кг в день. Медикаментозное лечение следует рассматривать как мост к хирургической коррекции порока. В настоящее время ни возраст, ни масса тела не являются препятствием для хирургического вмешательства. Суживание легочной артерии не имеет преимуществ перед первичной ранней коррекцией, за исключением критических состояний вследствие множественных ДМЖП. Госпитальная летальность в большинстве центров, в том числе и в нашем, не превышает 3–5%.

Хирургическое лечение. Первое хирургическое вмешательство по поводу ДМЖП было предпринято в 1952 г., когда Muller и Dammann сузили тесьмой легочную артерию, чтобы ограничить легочный кровоток у пациента с большим ДМЖП. Первую внутрисердечную коррекцию ДМЖП выполнил Lillehei в 1954 г. Он применил контролируемое перекрестное кровообращение, при котором один из родителей был в качестве насоса-оксигенатора. Kirklin с соавторами сообщили об успешной чрезжелудочковой коррекции ДМЖП с использованием механического насоса-оксигенатора в 1955 г., и в 1957 г. он



впервые применил чреспредсердный доступ к дефекту. В 1961 г. Kirklin осуществил успешное закрытие ДМЖП в младенческом возрасте, доказав отсутствие необходимости суживания легочной артерии. В 1969 г. Okamoto (77) первым сообщил о рутинном закрытии ДМЖП у младенцев в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения. В том же году аналогичную серию операций выполнил Barratt-Boyes из Новой Зеландии. В феврале 1972 г. в Green Lane Hospital в Окленде (Новая Зеландия) состоялся исторический II международный симпозиум, труды которого были опубликованы через год. С этого времени началась эра первичной коррекции врожденных пороков у новорожденных. [94]. К середине 1980-х годов использование двухмерной ЭхоКГ и позже цветной доплер ЭхоКГ устранило необходимость выполнения ангиографии для диагностики ДМЖП и других более сложных аномалий. Внутриоперационная эхокардиальная и чреспещеводная ЭхоКГ явились более информативными методами, позволившими идентифицировать резидуальные межжелудочковые дефекты и значительно уменьшить необходимость повторных операций.

Попытка коррекции ДМЖП, осложненного аортальной недостаточностью, впервые была предпринята еще в 1956 г. Claproot и сотрудниками. Больной умер от сердечной недостаточности на операционном столе. Через два года Denton и Rappas добились успеха - они ушили надгребешковый дефект у больного с сопутствующей аортальной недостаточностью. В 1958 г. Saramella и соавторы показали в эксперименте на собаках возможность пластической реконструкции аортального клапана при изолированном пролабировании некоронарной створки, используя технический прием "бикуспидализации". Первая успешная операция в клинике выполнена этими же авторами по оригинальной методике в 1960 г.

В последующие годы был разработан целый ряд способов хирургической коррекции ДМЖП с аортальной недостаточностью, в том числе с замещением аортального клапана гомотрансплантатами и первыми шаровыми протезами Starr-Edwards. В 1973 г. Trusler и соавторы сообщили об успешном применении собственной методики аортальной вальвулопластики, которая получила всеобщее признание.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика материала**

Перспективный клинический раздел работы выполнен на базе Научно-Клинического Центра Кардиохирургии и трансплантологии (г. Тараз) в период с января 2013 года по декабрь 2014 года, а также проведен ретроспективный анализ детей оперированных в том же Центре в 2008-2011 годах.

В исследование вошли 181 ребенка только с врожденными септальными пороками сердца: Дефект межпредсердной перегородки сердца и дефект межжелудочковой перегородки сердца, находившихся на оперативном лечении в кардиохирургическом отделении. Кроме того в исследование входили дети с массой тела от 5 до 25 кг, из-за ограничений возможности оксигенатора, без половых ограничений.

Дети же с комбинированными врожденными пороками сердца, такие как септальные пороки порока и открытый артериальный проток и/или стеноз клапана легочной артерии, а так же врожденные клапанные пороки сердца+ врожденная митральная недостаточность, сложные ВПС с обедненным легочным кровотоком были критерием исключения, ввиду сложности внутрисердечных гемодинамических нарушений и длительности искусственного кровообращения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии.

### **2.2 Комплексные методы обследования**

В качестве базисных показателей(basicvariables) нами были анализированы возраст, вес, рост, пол и вид врожденного септального порока сердца.

Для оценки первичных результатов применены следующие переменные (primaryoutcomesvariables): Один из показателей адекватности ИК является получение мочи во время перфузии, при оценке учитывали почасовой диурез до ИК, во время ИК и в раннем послеоперационном периоде. Важным аспектом данного исследования была оценка влияния севорана на почечную перфузию и диурез во время операции на сердце с ИК сравнительно с сосудорасширяющими препаратами.

Так же были оценены переменные вторичных результатов (secondaryoutcomevariables): продолжительность времени до экстубации и время нахождения в палате интенсивной терапии с целью определения влияния некоторых лекарственных средств на пробуждение от наркозного сна в послеоперационном периоде.



В дооперационном, послеоперационном периоде всем детям с ВПС проводили комплексное клинико-лабораторное исследование, которое включало:

Общий анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит на аппарате Abacusjunior, Diatron, Austria .

Общий анализ мочи, билирубин, уробилиноген, глюкоза, протеин, эритроциты, лейкоциты, удельный вес на аппарате DocUreader, Elektronika, Hungary.

Биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креатинин, сахар крови, АЛТ, АСТ, билирубин общий, холестерин, антистрептолизин - 0, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, альбумин, триглицериды, билирубин прямой на аппарате BioChemFC-360, HighTechnology, USA.

Коагулологические исследования: протромбиновый индекс, МНО, фибриноген А, время свертывания на аппарате АСТplus, Medtronic, USA.

Кислотно-щелочное состояние - pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, K, BE, lactate на аппарате ABL 800 flex, Radiometer, Denmark.

Комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов было дополнено специальным инструментальными методами:

Эхокардиография - Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на аппарате Philips по общепринятой методике до и после операции. Визуализацию проводили с использованием стандартных проекций - парастернально по длинной оси и коротким осям с оценкой размера и функции аномоза. По короткой оси на 3-х уровнях - на уровне митрального клапана, на уровне папиллярных мышц и на верхушечном уровне; апикально - в позициях двух, четырех и пятикамерного изображения с измерением параметров: КДР и КДО ЛЖ, КСР и КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, переднезадний размер ЛП, Объем ЛП рассчитывали по схеме косых разрезов, регургитации и градиент на митральном, трикуспидальном и аортальном клапанах сердца, расчетное давление в легочной артерии.

Электрокардиограмма - регистрация производилась в 12 стандартных отведениях до операции, после операции, на момент выписки.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки проводилась пациентом самостоятельно по собственному решению, поэтому рентгенографические пленки были разного качества и формата, тем не менее, по данным рентгенологических снимков нами оценивались КТИ в %.

Во время проведения искусственного кровообращения нами контролировался почасовой диурез - для этого установленный катетер фолей подсоединялся к мочеприемнику с градуированными шкалами в мл от 10 до 500 мл.

## **2.3 Статистические методы**

Статистическая обработка данных произведена при помощи пакета программ STATISTICA Enterprise (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения ( $\pm$ SD) и сравнивались с использованием непарного теста для независимых выборок (критерий Стьюдента). Категориальные переменные представлены как количественные (в %) и сравнивались с применением критерия  $\chi^2$ . Т-критерий Стьюдента также был использован в случае сравнения показателей одной группы до и после лечения. Для сравнения данных двух групп с несколькими видами лечения или разными временными сроками применяли дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления статистической значимости между группами при анализе уровня диуреза применяли U-критерий Манна–Уитни. Статистическую значимость в одной группе в динамике определяли при помощи критерия Фридмана. Для определения фактора, влияющего на переменные, выполняли линейный анализ с помощью построения графика с осями X и Y. На этих осях располагались зависимые и независимые переменные. Статистическая значимость определялась методом простого линейного регрессионного анализа.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **2.4 Общий дизайн исследования**

По дизайну исследование проспективное когортное с историческим контролем. Период наблюдения с момента поступления до выписки из стационара.

## **2.5 Клиническая характеристика пациентов**

С 2008 в НКЦКТ г.Тараз был использован протокол ведения ИК с применением препарата изокета и магния сульфата для улучшения почечного кровотока, заимствованный у кардиохирургической клиники Национального научного медицинского центра г.Астана. В 2010 году бригада состоявшая из кардиохирурга, анестезиолога и кардиолога прошла обучение в течении месяца в Детской кардиохирургической клинике под руководством профессора И.Н.Емец; откуда было получено знание о возможностях применения Аминазина во время ИК у детей. Позднее данная методика так же начала использоваться в работе нашей клиники. Начиная с 2013 года после литературного обзора бригадой анестезиологов нашей клиники было решено использовать Севоран в качестве ингаляционного анестетика. Учитывая применение различных препаратов с целью улучшения почечного кровотока

дети были разделены на 3 группы по виду примененного лекарственного препарата:

1-группа (проспективный анализ) применение ингаляционного анестетика Севорана 0,4-0,9об.% МАК (Минимальная альвеолярная концентрация) – 61 случай; Севоран (краткое описание) - Жидкое невоспламеняющееся средство для общей анестезии, которое применяют с помощью испарителя;

2-группа (ретроспективный анализ) применение амиазиана 2,5%-0,1-0,3мл\кг с добавлением в оксигенатор – 47 случаев; Аминазин (краткое описание) - антипсихотический препарат (нейролептик);

3-группа (ретроспективный анализ) комбинированное применение магния сульфата 25%-1-1,5мл\кг и изокета 0,1%-0,3мл\кг при добавлении в оксигенатор– 73 случая; Магнезия сульфат(краткое описание) - Регулирует обменные процессы, межнейрональную передачу и мышечную возбудимость, препятствует поступлению кальция через пресинаптическую мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической нервной системе и ЦНС. Расслабляет гладкую мускулатуру, снижает АД (преимущественно повышенное), усиливает диурез. Изокет (краткое описание) - проявляют спазмолитическое действие на гладкие мышцы сосудов почек, тем самым улучшают ее кровообращение.

В каждой группе в первичный объем заполнения включался раствор фуросемида по 0,25-1кг/мг.

В таблице 1 представлены клинические данные пациентов по группам обследуемых.

Таблица 1. Клинические данные пациентов

Параметры	1-группа	2-группа	3-группа	Оценка-р
Общее число пациентов, n (%)	61 (100%)	47 (100%)	73 (100%)	p=0,23
Возраст, лет M±SD	3±0,5	2±0,7	4±1,1	p=0,65
Из них мальчиков, n (%)	33(54%)	29(62%)	42(58%)	p=0,32
Вес, кг M±SD	11,6±2	9,9±4,2	15,1±6,7	p=0,22
Рост, м M±SD	0,55±0,12	0,65±0,23	0,65±0,18	p=0,12
Виды врожденных пороков				
- ДМПП	27 (44%)	36 (76%)	44(61%)	p=0,023
- ДМЖП	28 (46%)	7(16%)	16(21%)	p=0,0027
- сочетанные ДМПП и ДМЖП	6 (10%)	4(8%)	13(18%)	p=0,033

Основные базисные показатели (basicvariables) (Таблица 1): возраст, вес и рост для всех трех групп не имеют p более 0,05, что означает их



статистическую не значимость. На основании этих данных мы можем полагать, что дети из трех групп сравнимаемые. В таблице 1 только вид ВПС имеет  $p$  менее 0,05, что означает статистическое влияние на ожидаемый результат. Наличие определенного вида ВПС влияет не только на хирургическую тактику, но и на периоперационное течение. В этиологическом плане ДМПП превалировал во 2 и 3 группе, ДМЖП – в 1 группе, а комбинированные пороки в 3 группе.

Среди сопутствующих заболеваний нами был выявлен сахарный диабет 1 типа:

- в 1 группе у 2 (3%) больных,
- во 2 группе у 1 (2%) больных,
- и в 3 группе у 2 (3%) больных.

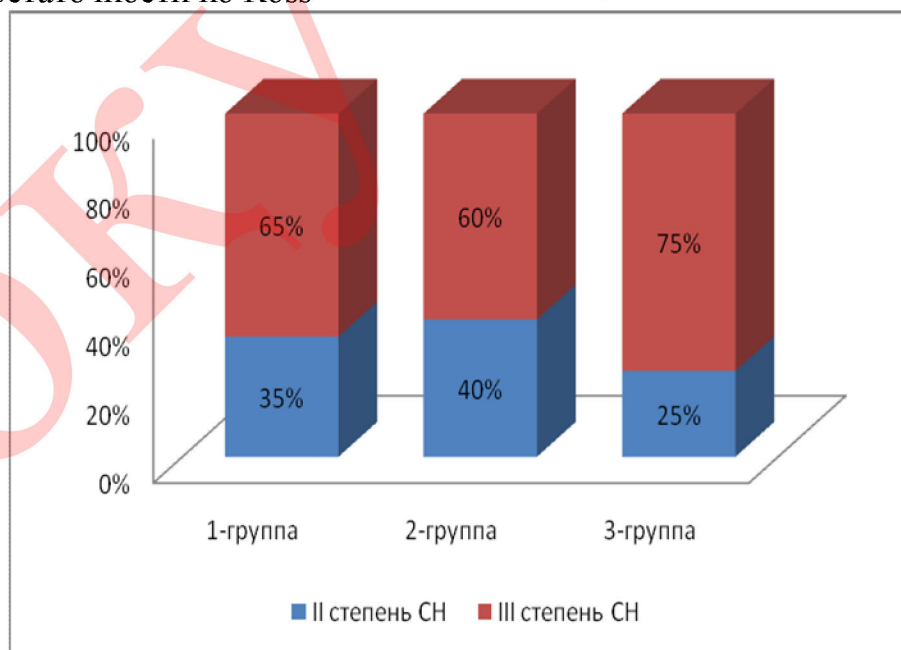
Так же были выявлены приобретенные поражения ЦНС (гипертензионные синдромы, задержки развития, энцефалиты) у 11(12%) больных в 1 группе, у 9 (11%) больных во 2 группе, и в 3 группе у 7 (13%) больных.

Хроническая анемия была диагностирована в 1 группе у 7 (12%) больных, во 2 группе у 4 (8%) больных, и в 3 группе у 11 (17%) больных.

Синдром или болезнь Дауна была в 1 группе у 4 (6%) больных, во 2 группе у 3 (6%) больных, и в 3 группе у 5 (7%) больных.

Мы не рассчитывали статистическую значимость между сопутствующими заболеваниями, потому что дооперационное их ведение отличалось по лекарственной терапии, по длительности заболевания и социальному статусу. Но они будут учтены как факторы риска острой почечной недостаточности в ранние сроки после коррекции врожденного порока сердца.

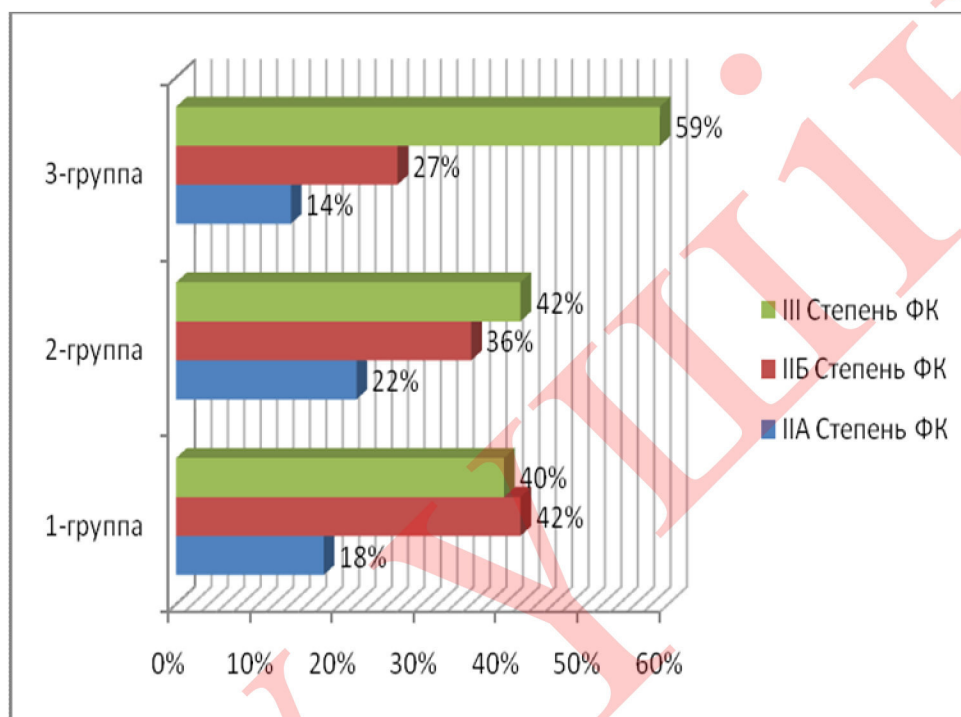
Диаграмма 1. Распределение больных в зависимости от сердечной недостаточности по Ross





Как видно из Диаграммы 1 - II степень сердечной недостаточности выявлена почти у 1/3 больных 1 группы, 40% 2 группы, а III степень сердечной недостаточности превалировала во всех исследуемых группах.

Диаграмма 2. Распределение больных в зависимости от исходного ФК по Белоконь



Как видно из Диаграммы 3, III ФК СН наиболее превалирует во всех группах больных, но больше всего их в 3 группе, что возможно связано с имеющейся вторичной легочной гипертензией, ухудшающее естественное течение врожденного порока сердца.

## 2.6 Особенности анестезиологического обеспечения.

Премедикация проводилась с применением 10-12 мкг\кг раствором Брюзепам накануне дня операции перед сном. После того как ребенок поступал в операционную комнату анестезиологами проводились стандартные процедуры установки центрального венозного катетера и артериального доступа для инвазивного мониторинга АД.

Основным венозным доступом была внутренняя яремная вена, тогда как для артериального доступа выбирали лучевую артерию. Индукция в наркоз проводили с применением 0,1-0,15 мкг\кг брюзепам для седации, 2-3 мкг\кг

рекофол как гипнотик и 7-10 мкг\кг раствора фентанила для анальгезии. С целью мышечной релаксации в\в вводили ардуан в дозе 0,15-0,2 мкг\кг. Поддержка наркоза осуществляли при помощи ингаляционного анестетика Севоран и\или 25-35 мкг\кг раствора фентанила в\в.

ИВЛ проводили с кислородно-воздушно-севорановой смесью в режиме нормовентиляции наркозными аппаратами фирм “DraegerPrimus” и “DamecaSiestaITS” .

## **2.7 Особенности искусственного кровообращения и кровяной кардиоплегии**

Патофизиологические процессы, развивающиеся в ходе проведения искусственного кровообращения, вызваны в большой степени активацией системного воспалительного ответа как результата прохождения крови через поверхности физиологического контура искусственного кровообращения.

Изменения в температуре крови и тела пациента, гемодилуция, нарушения в кислотно-основном состоянии пациента, не пульсирующий характер кровотока, использование различных медикаментов, наличие насосов и пр. Все это может приводить к нарушениям в различных тканях (особенно в крови) и системах органов.

Искусственное кровообращение активует 5 плазменных белковых систем: контактную, внутренний и внешний путь свертывания, систему комплемента и фибринолитическую систему. Когда кровь соприкасается с неэндотелизированными поверхностями физиологического контура системы искусственного кровообращения или с компонентами инструментов и приборов, находящихся в операционном поле белки плазмы начинают немедленно адсорбироваться на этих поверхностях, образуя белковый слой различный в зависимости от характера материала и длительности соприкосновения с ними. Постепенно соотношение между циркулирующими и адсорбированными белками стабилизируется. Физиологические контуры систем искусственного кровообращения покрытые гепариноподобными соединениями изменяют характер реакции адсорбции, но не снижают риск тромбообразования.

Кровотечения и тромбоэмболические осложнения, вызванные искусственным кровообращением, связаны с активацией тромбоцитов и белков плазмы, а также с использованием гепарина и протамина. Параметры коагулограммы после операции с искусственным кровообращением могут быть нарушены и не вернуться к нормальному уровню в течении 4-12 часов. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) и гепарининдуцированная тромбоцитопения (НПТ-синдром) требуют отдельного обсуждения.

Массивный выход жидкости из сосудистого русла в интерстиций, является результатом повышения системного венозного давления, объемной нагрузкой

пациента жидкостью, снижения концентрации протеинов плазмы крови (как результат дилуции и адсорбции), а так же системного воспалительного ответа, который повышает проницаемость стенок капилляров.

В легких развивается отек вследствие активации системы комплемента, секвестрации в сосудах легких нейтрофилов, что приводит к повышению капиллярной проницаемости и выходу части жидкости из сосудистого просвета в интерстиций легких. Искусственное кровообращение снижает уровень естественного сурфактанта, усиливает отрицательные эффекты на легкие анестезии и срединной стернотомии. Искусственное кровообращение усиливает шунтирование на уровне микроциркуляторного русла легких, снижает комплайнс и функциональную емкость легких, а так же может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS).

Наблюдающиеся при искусственном кровообращении гемодилуция, микроэмболия, высокие уровни катехоламинов, низкое давление перфузии, применение диуретиков, гипотермия, использование ингибиторов фибринолиза типа апротинин, а так же гемолиз могут приводить к снижению функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности.

Искусственное кровообращение проводили аппаратом "StokertSIII" Germany с применением различных фирм производителей одноразовых мембранных оксигенаторов.

Оксигенаторы использованные для проведения процедуры искусственного кровообращения: Lilliput-2 D902 (Dideco, Italy), максимальная объемная скорость перфузии 2,3 л\мин, объем заполнения максимально до 400 мл, Quadrox (Medtronic, USA), максимальная объемная скорость перфузии 3,2 л\мин, объем заполнения максимально до 450 мл.

Вне зависимости от фирмы производителя оксигенатора первичный объем заполнения рассчитывали по нижеуказанным параметрам:

Первичный объем заполнения равен 30% от ОЦК и состоит из (гемоделуция в норме 20-30 мл на 1 кг массы тела)

Гордокс = М тела x 10 000; MgSO<sub>4</sub> = М тела x 0,1; Эуфиллин = М тела x 0,1; физ. раствор = первичный общий объём; Маннитол 15% = М тела x 6 т.е. 0.5-1,5 г/кг массы тела ; раствор гидрокарбонат натрия 4% = первичный общий объём x 0,08, т.е. 80 мл на 1литр первичного объема; Гепарин = первичный общий объём x 150 ЕД/кг; Стабизол = первичный общий объём – маннитол – сода-физ.раствор; Цефазолин = 30-100 мг/кг массы тела. 1грамм цефазолина = 1000 мг; Пентамин 5%- 1мл. т.е. 50 мг в 1 мл., у детей до 1 года 3 мг/кг, старше 1 года 2 мг/кг; Мезатон 1%-1 мл т.е. 10мг в 1мл; Эуфиллин 2,4%-10 мл = 240 мг в 10мл 24 мг в 1 мл; Кальций вводится для нейтрализации цитрата при температуре в прямой кишке 35 градусов.

Искусственное кровообращение проводили в условиях умеренной гипотермии – температура в прямой кишке была в пределах 32-34С при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки и нормотермия в пределах 35С при коррекции дефекта межпредсердной перегородки.



Фармако-холодовую кардиopleгию проводили с использованием оксигенированной крови пациента, которую забирали из аппарата искусственного кровообращения, наполняли заранее приготовленный гемокон с калиевым раствором. Вышесказанный гемокон погружался в ледяной раствор в чаше. Кровяная кардиopleгия подавалась антеградно в корень аорты с температурой 6-8С в рассчитанном объеме на преш-капе с ориентировочным давлением 100-140 мм рт.ст.

При необходимости меняли концентрацию калия в кардиopleгическом растворе через отдельный порт в случае отсутствия полной остановки сердца более 10 секунд и при наличии выраженных спаек вокруг сердца. Интервал между вводимыми кардиopleгическими растворами был в пределах 18-20 минут.

Кардиopleгический раствор состоит из (10 мл кардиopleгического раствора на 1 кг массы тела):

- ✓ KCL 10мл -4% т.е. 400 мг в 10 мл раствора (1 ммоль =72мг-4% раствора);
- ✓ Гиперкалиевый раствор KCL4% = 24 ммоль= 1728 мг KCL или 43.2 мл KCL в одном литре кардиopleгического раствора;
- ✓ Гипокалиевый раствор =12 ммоль = 864 мг KCL или 21.6 мл в 1 литре.
  - KCL4% = общий объем кардиopleгического раствора x 0,06 - гиперкалиевый;
  - общий объем кардиopleгического раствора x 0,03 - гипокалиевый
- ✓ Сода = общий объем кардиopleгического раствора x 0,026
- ✓ Маннитол = общий объем кардиopleгического раствора x 0,013
- ✓ при ацидозе (Не допускать ацидоз ниже-4.0 ммоль/л)  $Ve = \frac{M \text{ тела} \times \text{на уровень ацидоза}}{5} = (\text{кол-во соды})$

## 2.8 Особенности хирургической техники

Коррекция дефекта межжелудочковой перегородки: доступ к сердцу осуществлялся через переднюю продольную стернотомию, или через переднюю миниторакотомию по ходу III межреберья с или без пересечения хрящевой части IV ребра.

После перикардиотомии проводили подключение к искусственному кровообращению по схеме восходящая аорта + обе полые вены. После этого начинали искусственное кровообращение, при достижении расчетной объемной скорости перфузии вскрывали правое предсердие. Кровь из ПП забирали коронарным отсосом.

Как только кровяная кардиopleгия была охлаждена, накладывали зажим на восходящую аорту и пункционно на заранее подготовленное место проводили антеградную кардиopleгию.

Затем проводили пластику дефекта аутоперикардом, обработанный глютаральдегидом. Восстановление сердечной деятельности. В случае АВ блокады подшивали миокардиальный электрод.

Коррекция дефекта межпредсердной перегородки: Доступ к сердцу осуществлялся через переднюю миниторакотомию по ходу III межреберья с или без пересечения хрящевой части IV ребра. После перикардотомии проводили подключение к искусственному кровообращению по схеме восходящая аорта + обе полые вены.

После этого начинали искусственное кровообращение, при достижении расчетной объемной скорости перфузии вскрывали правое предсердие. Кровь из ПП забирали коронарным отсосом. Затем проводили пластику дефекта аутоперикардом, обработанный глютаральдегидом на работающем сердце.

## **2.9 Послеоперационное ведение детей в ОРИТ**

После операции детей переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии мешком «АМБУ», затем подключали к аппарату искусственной вентиляции легких. По необходимости дети получали кардиотническую поддержку.

Экстубация проводилась после восстановления мышечного тонуса, сознания и нормальных значений кислотно-щелочного состояния. Кроме того при экстубации противопоказанием были гипертермия и повышенные цифры кардиотоников.

На следующее утро всем определяли биохимический состав крови, особенно показатели креатинина и мочевины. Кроме того на следующие сутки после операции особенно учитывали диурез.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Особенности состояния сердца во время искусственного кровообращения

Учитывая важность искусственного кровообращения и пережатия аорты во время операции, мы решили в первую очередь выявить насколько эти параметры связаны статистически (см. таблицу 4, 5 и рисунок 7). Как видно из таблицы время искусственного кровообращения пережатия аорты имеют межгрупповое статистическое значимое влияние, кроме того определена корреляционная связь между параметрами времени искусственного кровообращения во 2 и 3 группах и пережатия аорты в 1 и 3 группах на диурез у детей перенесших операцию на сердце.

Таблица 2. Параметры искусственного кровообращения во время операции

Параметры	1-группа	2-группа	3-группа	Оценка-р
Время ИК	31±9	37±10	39±11	p<0,001
Время пережатия аорты (только коррекция дефекта межжелудочковой перегородки)	21±7	21±9	24±13	p<0,001

Рисунок 1. Время ИК и пережатия аорты в исследуемых группах

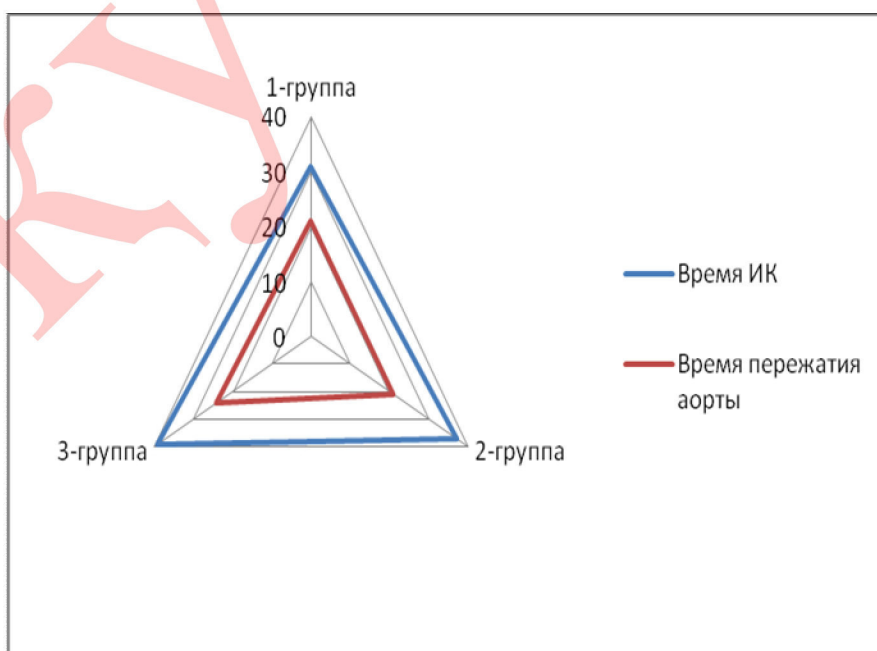


Таблица 3. Факторный анализ.

Фактор нагрузки (без вращ.) Выделение компонентов: главные, отмеченные нагрузки если >0,700000		
	Время ИК (фактор 1)	Время пережатия аорты (фактор 2)
1 группа	1,000000	0,0243162
2 группа	0,0243162	1,000000
3 группа	0,006098	-0,0279637

Факторный анализ определил, что время ИК не влияет на 1 группу, тогда как время пережатия аорты не имел статистического воздействия на 2 группу. Во всех остальных случаях отмечается значимое влияние времени ИК и пережатия аорты на уровень диуреза во время операции коррекции септального врожденного порока сердца у детей.

После разжатия аорты сердечная деятельность восстановилась: в 1 группе у 59 (97%) самостоятельно и у 2 (3%) больных через АВ блокаду, во 2 группе 46 (7%) самостоятельно и у 1 (3%) через АВ блокаду, и в 3 группе у 70 (95%) самостоятельно и у 3 (5%) через АВ блокаду.

Временный электрокардиостимулятор (ЭКС) был применен в 1-й группе в 2-х случаях; во 2-й группе в 1-м случае и в 3 группе в 3 случаях, которые восстановились самостоятельно в раннем послеоперационном периоде в течении от 1 до 3 суток после операции.

За период наблюдения в трех группах не выявлено ни одного случая полной АВ блокады с необходимостью установки постоянного ЭКС.

При проведении дисперсионного анализа между группами время искусственного кровообращения и пережатия аорты оказались статистически значимы, и у большинства больных был восстановлен синусовый ритм, а АВ блокада не была постоянной и не требовала установки постоянного ЭКС.

### **3.2 Особенности диуреза с использованием лекарственных средств во время искусственного и в раннем послеоперационном периоде**

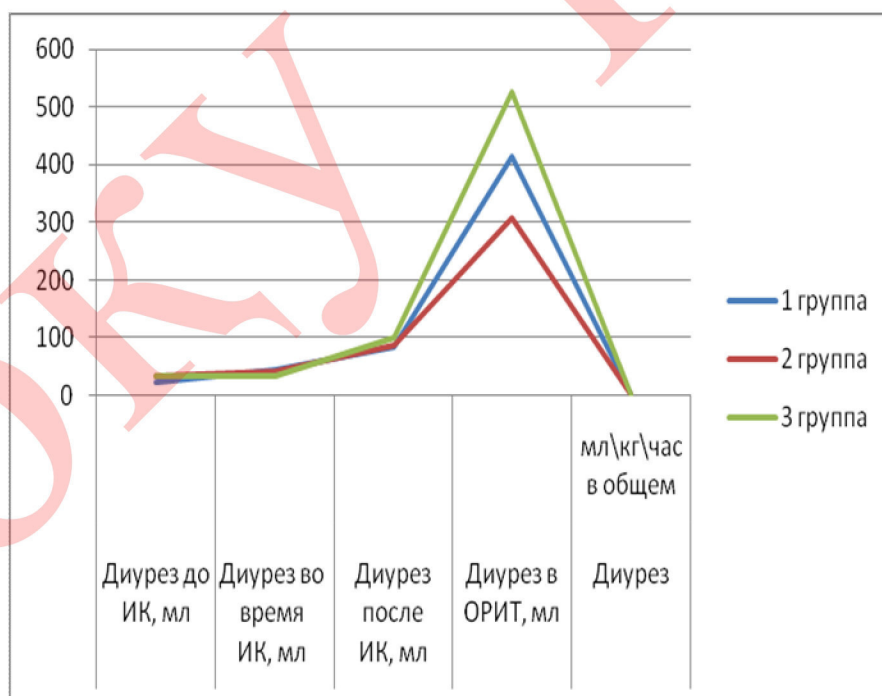
В таблице 4 и рисунке 2 показаны использованные в исследовании комбинации лекарственных препаратов.



Таблица 4. Используемые комбинации лекарственных препаратов.

Параметры	Лекарственные средства	Диурез до ИК, мл	Диурез во время ИК, мл	Диурез после ИК, мл	Диурез в ОРИТ, мл	Диурез в целом мл\кг\час
1 группа	Севолуран 0,4-0,9 об.% МАК	23±5	45±7	85±13	414±67	2,1±0,7
2 группа	Аминазин 2,5%-0,1-0,3 мл\кг	33±6	42±9	87±21	309±81	2,0±0,4
3 группа	Магния сульфат 25%-1-1,5 мл\кг + нитраты 0,1%-0,3 мл\кг	34±7	35±5	101±19	527±104	1,8±0,5
значение p		0,002	0,015	0,44	0,031	0,003

Рисунок 2. Кривые использованных комбинаций лекарственных препаратов в исследуемых группах



При применении различных методик комбинации лекарственных средств одномоментное применение петлевого диуретика (лазикс 5 мг) во всех случаях показал хороший диуретический эффект. Но разные комбинации были назначены для улучшения почечного кровотока, с последующим увеличением диуреза.

Назначение диуретиков, бесспорно увеличивает диурез во время искусственного кровообращения, но увеличение дозировки петлевых диуретиков вызывает вторичный некроз канальцев почечной ткани, и соответственно увеличивает риск послеоперационной почечной недостаточности.

Поэтому дополнительное назначение препаратов улучшающих почечный кровоток и последующем увеличивающим диурез оправдано, но среди комбинации препаратов севофлуран смог оказать более хороший эффект.

### 3.3 Анализ корреляционных зависимостей влияния лекарственных препаратов на диурез до, во время и после искусственного кровообращения

Таблица 5. Линейный регрессионный анализ для независимой переменной: севофлуран

параметры	Бета(β)	t(trend p)	p-уровень
Свободный член		-0,603146	0,568495
1 группа	0,195501	0,566808	0,591401
2 группа	0,015764	0,041923	0,967920
3 группа	0,509187	1,378074	0,217367

Нескоррект R=,559415 Скоррект R2=-,03058 F(3,6)=,91098 p<,048957

Таблица 6. Линейный регрессионный анализ для независимой переменной: аминазин

параметры	Бета(β)	t(trendp)	p-уровень
Свободный член		7,02724	0,000415
1 группа	0,413540	1,86555	0,111364
2 группа	0,458893	1,89893	0,106327
3 группа	-0,749282	-3,15532	0,019681

Нескоррект R=0,846296 Скоррект R2=0,574326 F(3,6)=5,0477 p<,4433

Таблица 7. Линейный регрессионный анализ для независимой переменной: изокет

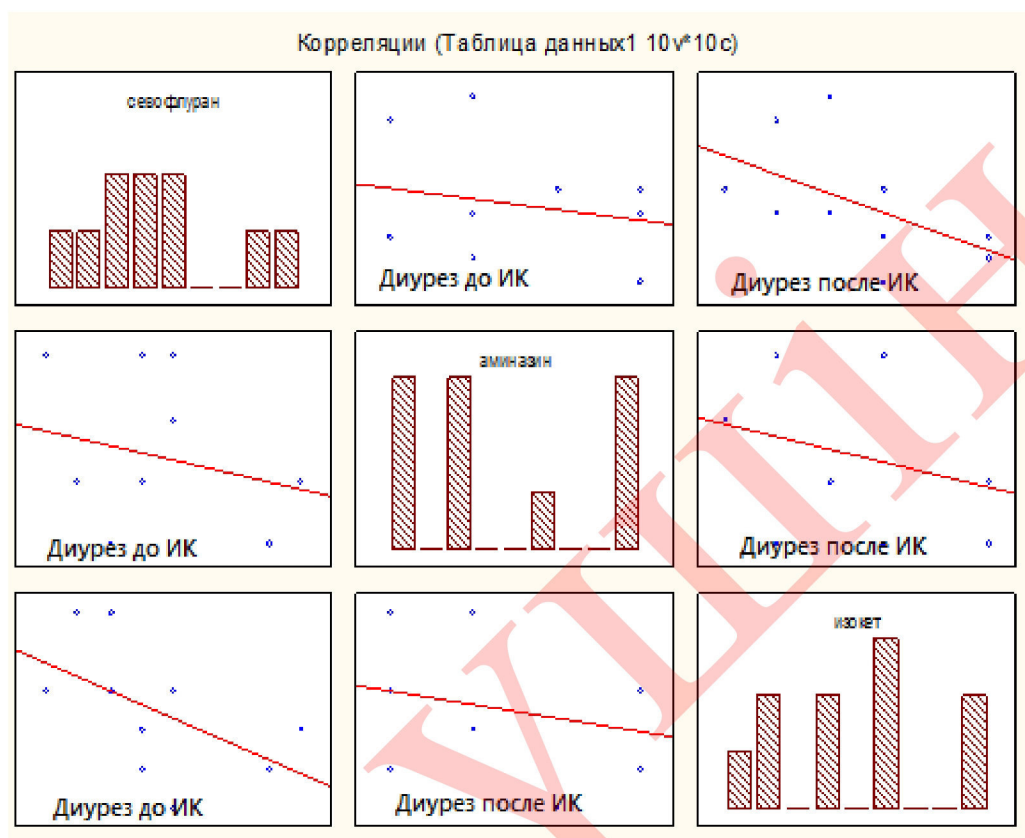
параметры	Бета(β)	t(trendp)	p-уровень
Свободный член		3,00326	0,023907
1 группа	-0,468655	-1,42139	0,205033
2 группа	-0,087549	-0,24357	0,815679
3 группа	-0,310568	-0,87927	0,413078

Нескоррект R=0,610053 Скоррект R2=0,058246 F(3,6)=1,1855 p<,039134

В процессе линейного регрессионного анализа (Таблица 5,6,7) в качестве независимой переменной были – севоран, аминазин и изокет, а уровень диуреза во время искусственного кровообращения были учтены в качестве зависимой переменной. В результате было выявлено, что севоран и изокет статистически значимо ( $p=0,48$  и  $0,39$ ) влияют на диурез, а аминазин ( $p=0,443$ ) не влияет.



Рисунок 3. Корреляционная связь между лекарственными препаратами и уровнем диуреза до и после ИК



Учитывая отсутствие введения амиазина и севофлурана, а так же периодическое спорадическое назначение изокета в отделении реанимации нами было проанализирована корреляционная связь лекарственных препаратов на диурез в раннем послеоперационном периоде, т.е. в отделении реанимации и интенсивной терапии. В результате рисунок № 13 мы выявили, что у детей получавших изокет в раннем послеоперационном периоде диурез больше и отмечена статистическая значимость препарата изокет ( $p=0,00347$ ) сравнительно севофлурана ( $p=0,085548$ ) и амиазина ( $p=0,48756$ ) при определении влияния на почечный кровоток.

### 3.4 Анализ хирургических показателей в исследуемых группах

Концепция лечения врожденных пороков сердца исходит из того, что при наличии клинических проявлений заболевания радикальная коррекция возможна только с помощью хирургических методов.

Так, многолетние исследования естественного течения врождённого порока сердца показали, что он приводит к развитию сердечной

недостаточности, инвалидизации и быстрой смерти больных из-за вторичной легочной гипертензии. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца является эффективным средством и методом выбора, призванным улучшить состояние больного, а нередко и спасти его от смерти.

Данные по диурезу в зависимости от типа операции в течении искусственного кровообращения представлены в таблице 9 и рисунках 14, 15.

Таблица 8. Диурез в течении искусственного кровообращения относительно типа операции

Операция	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень p
Пластика ДМПП	54±8,4 мл	47±7,5 мл	36±8,9 мл	p<0,001
Пластика ДМЖП	61±9,1 мл	48±11,7 мл	44±4,4 мл	p<0,001
Уровень p	p<0,001	p=0,623	p<0,001	

Рисунок 4. Диурез в течении искусственного кровообращения при пластике ДМПП

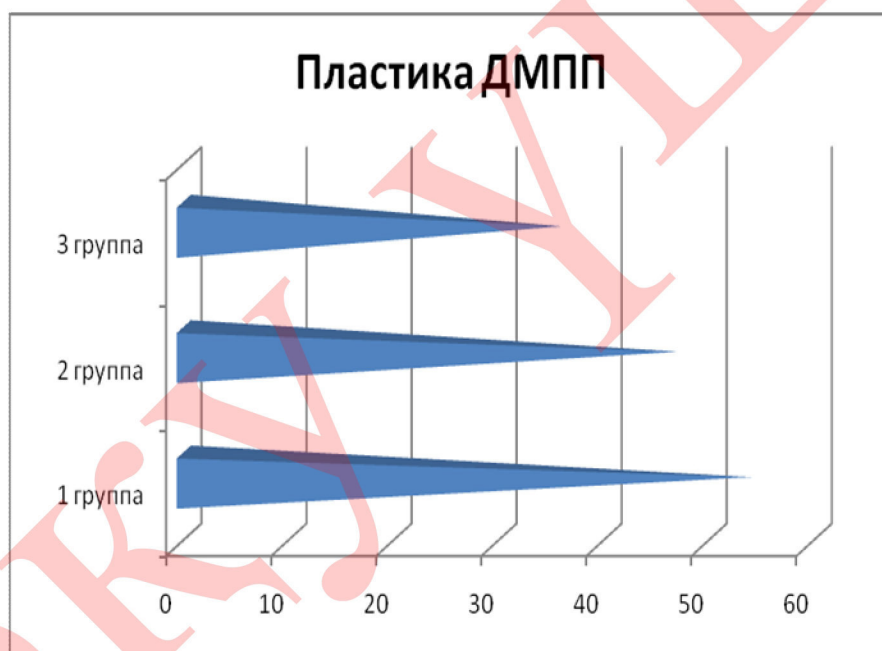
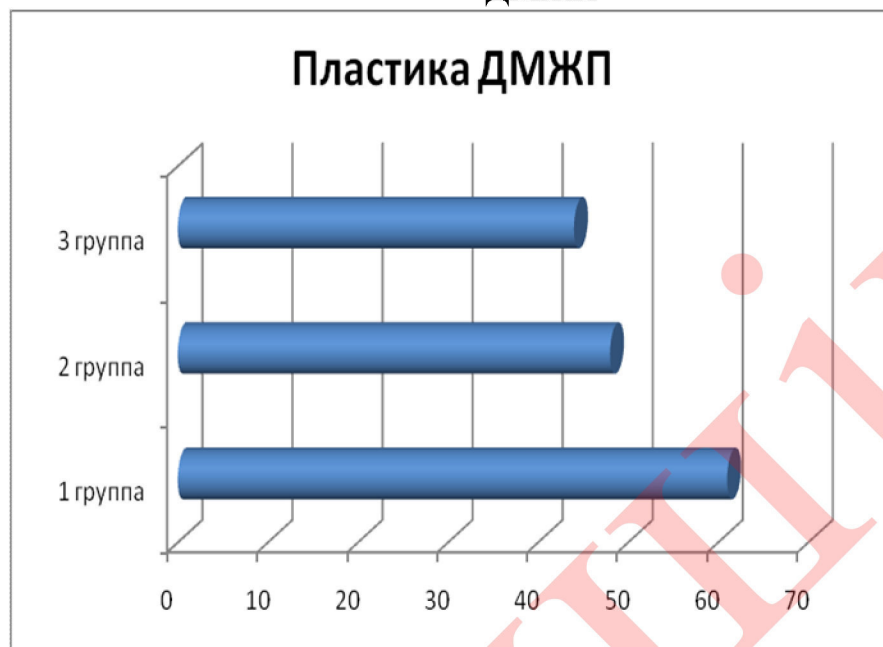


Рисунок 5. Диурез в течении искусственного кровообращения при пластике ДМЖП



Как видно из Таблиц 8и Рисунков 4, 5 вид операции имеет статистическое значимое влияние ( $p < 0,001$ ) на диурез в период искусственного кровообращения, но применение Аминазина не показало статистического значимого влияния ( $p = 0,623$ ).



Рисунок 6. Ранговые корреляции Спирмена в зависимости от вида операции

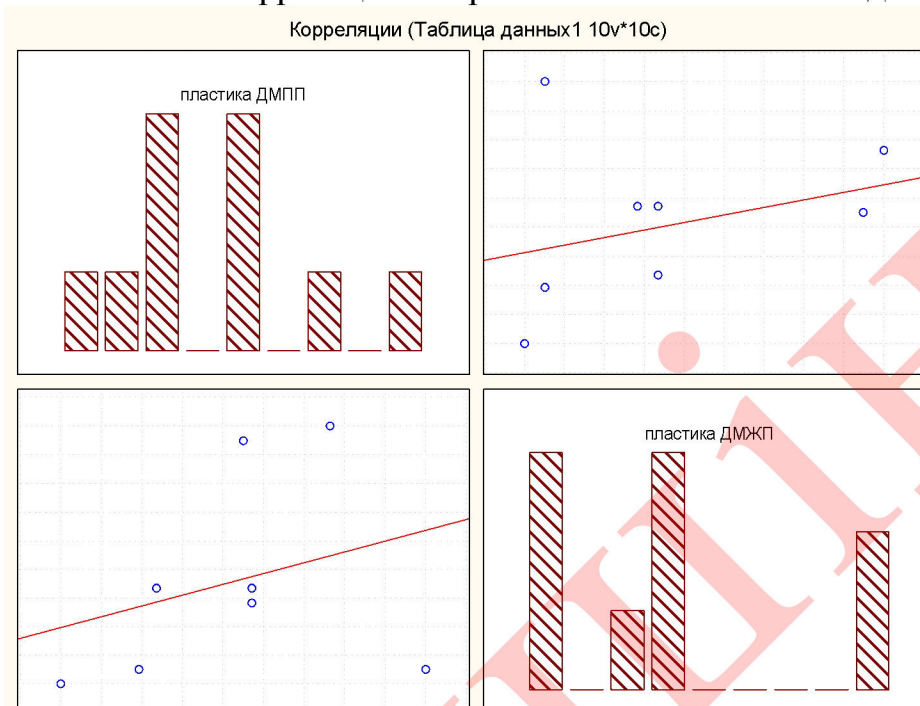


Таблица 9. Ранговые корреляции Спирмена в зависимости от вида пластики

	пластика ДМПП	пластика ДМЖП
пластика ДМПП	1,000000	0,386298
пластика ДМЖП	0,386298	1,000000

ПД попарно удалены. Отмеченные корреляции значимы на уровне  $p < ,05000$

Таблица 10. Ранговые корреляции Спирмена в исследуемых группах

	пластика ДМПП	пластика ДМЖП
1 группа	-0,101860	0,273544
2 группа	0,055391	0,025538
3 группа	0,438305	0,786440

ПД попарно удалены. Отмеченные корреляции значимы на уровне  $p < ,05000$

При корреляционном анализе (Рисунок 6 и Таблицы 9, 10) влияния вида операции (т.е. пластики ДМПП и ДМЖП) на диурез мы выявили статистическую значимость обеих видов операции на наличие диуреза и его уровень. И мы считаем эту зависимость основополагающей, так как технически эти операции не отличаются, но пластика ДМПП происходит на работающем сердце без пережатия аорты, а пластика ДМЖП проводится на остановленном сердце с пережатием аорты. При пластике ДМЖП имеет значение

восстановление сердечной деятельности, ритм восстановления и применение экстракардиального стимулятора.

### 3.5 Анализ осложнений и летальности в исследуемых группах

Среднее пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии в 1, 2 и 3 группах соответственно составило:  $18 \pm 7$  vs.  $21 \pm 5$  vs.  $19 \pm 6$  часов ( $p=0,8$ ), время до экстубации  $7 \pm 3$  vs.  $12 \pm 5$  vs.  $8 \pm 4$  часа ( $p=0,01$ ). В результате мы можем полагать, что при применении амиазиана, время до экстубации увеличилось вследствие седатирующего действия препарата, в результате время нахождения в ОРИТ удлинилось.

Среди осложнений в данной группе больных особо важное место отдается острой почечной недостаточности. В раннем послеоперационном периоде у больных 1-группы острая почечная недостаточность не была зафиксирована, тогда как во 2 группе острая почечная недостаточность была у 1 ребенка, а в 3 группе такое осложнение было у 3 детей.

К сожалению все дети с острой почечной недостаточностью скончались, 1 ребенку в 3 группе был установлен перитонеальный диализ, но результат не оправдал ожиданий. Кроме того причинами летальности были в 1 группе 1 ребенок из-за анафилактического шока, во 2 группе 1 ребенок от острого нарушения ритма, и в третьей группе 1 ребенок от острого легочно-артериального криза. Данные представлены на рисунке 17.

Рисунок 7. Показатели летальности в исследуемых группах.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование были включены дети с дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородки сердца, которые были оперированы в Научно-Клиническом Центре Кардиохирургии и трансплантологии (г. Тараз) в период с 2008 по 2014 года. Дополнительным критерием включения была масса тела от 5 до 25 кг, вследствие применения оксигенатора определенного типа.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии.

По дизайну исследование проспективное когортное с историческим контролем. Период наблюдения с момента поступления до выписки из стационара.

В исследование вошли 181 ребенка, которые были разделены на 3 группы по виду примененного лекарственного препарата для улучшения диуреза во время ИК:

1-группа (проспективный анализ) применение ингаляционного анестетика Севорана 0,4-0,9об.% МАК (Минимальная альвеолярная концентрация) – 61 случай; Средний возраст  $3\pm 0,5$  лет, Вес  $11,6\pm 2$  кг, Рост  $0,55\pm 0,12$  м.

2-группа (ретроспективный анализ) применение амиазина 2,5%-0,1-0,3мл\кг с добавлением в оксигенатор – 47 случаев; Аминазин- антипсихотический препарат (нейролептик); Средний возраст  $2\pm 0,7$  лет, Вес  $9,9\pm 4,2$  кг, Рост  $0,65\pm 0,23$  м.

3-группа (ретроспективный анализ) комбинированное применение магния сульфата 25%-1-1,5мл\кг и изокета 0,1%-0,3мл\кг при добавлении в оксигенатор – 73 случая; Средний возраст  $4\pm 1,1$  лет, Вес  $15,1\pm 6,7$  кг, Рост  $0,65\pm 0,18$  м.

В каждой группе в первичный объем заполнения включался раствор фуросемида по 0,25-1кг/мг. При применении различных методик комбинации лекарственных средств одномоментное применение петлевого диуретика (фуросемид) во всех случаях показал хороший диуретический эффект. Но разные комбинации были назначены для улучшения почечного кровотока, с последующим увеличением диуреза.

Основные базисные показатели: возраст, вес и рост для всех трех групп не имеют  $p$  более 0,05, что означает их статистическую не значимость. На основании этих данных мы можем полагать, что дети из трех групп сравнимые. В этиологическом плане ДМПП превалировал во 2 и 3 группе, ДМЖП – в 1 группе, а комбинированные пороки в 3 группе.

Шфункциональный класс сердечной недостаточности наиболее превалирует во всех группах больных, но больше всего их в 3 группе, что возможно связано с имеющейся вторичной легочной гипертензией, ухудшающее естественное течение врожденного порока сердца.



В результате исследования выявлено, что время искусственного кровообращения и пережатия аорты имеют межгрупповое статистическое значимое влияние, кроме того определена корреляционная связь между параметрами времени искусственного кровообращения во 2 и 3 группах и пережатия аорты в 1 и 3 группах на диурез у детей перенесших операцию на сердце. Кроме того факторный анализ определил, что время ИК не влияет на 1 группу, тогда как время пережатия аорты не имел статистического воздействия на 2 группу. Во всех остальных случаях отмечается значимое влияние времени ИК и пережатия аорты на уровень диуреза во время операции коррекции септального врожденного порока сердца у детей.

При проведении дисперсионного анализа между группами время искусственного кровообращения и пережатия аорты оказались статистически значимы, и у большинства больных был восстановлен синусовый ритм, а АВ блокада не была постоянной и не требовала установки постоянного ЭКС.

Назначение диуретиков, бесспорно увеличивает диурез во время искусственного кровообращения, но увеличение дозировки петлевых диуретиков вызывает вторичный некроз канальцев почечной ткани, и соответственно увеличивает риск послеоперационной почечной недостаточности.

В процессе линейного регрессионного анализа в качестве независимой переменной были – севоран, аминазин и изокет, а уровень диуреза во время искусственного кровообращения были учтены в качестве зависимой переменной. В результате было выявлено, что севоран и изокет статистически значимо ( $p=0,48$  и  $0,39$ ) влияют на диурез, а аминазин ( $p=0,443$ ) не влияет.

Учитывая отсутствие введения аминазина и севофлурана, а так же периодическое спорадическое назначение изокета в отделении реанимации нами было проанализирована корреляционная связь лекарственных препаратов на диурез в раннем послеоперационном периоде, т.е. в отделении реанимации и интенсивной терапии. В результате мы выявили, что у детей получавших изокет в раннем послеоперационном периоде диурез больше и отмечена статистическая значимость препарата изокет ( $p=0,00347$ ) сравнительно севофлурана ( $p=0,085548$ ) и аминазина ( $p=0,48756$ ) при определении влияния на почечный кровоток.

Нами так же установлено, что вид коррекции септального врожденного порока сердца имеет статистическое значимое влияние ( $p<0,001$ ) на диурез в период искусственного кровообращения. При корреляционном анализе влияния вида операции (т.е. пластики ДМПП и ДМЖП) на диурез мы выявили статистическую значимость обеих видов операции на наличие диуреза и его уровень. И мы считаем эту зависимость основополагающей, так как технически эти операции не отличаются, но пластика ДМПП происходит на работающем сердце без пережатия аорты, а пластика ДМЖП проводится на остановленном сердце с пережатием аорты. При пластике ДМЖП имеет значение

восстановление сердечной деятельности, ритм восстановления и применение экстракардиального стимулятора.

При применении амиазиана, время до экстубации увеличилось вследствие седатирующего действия препарата, в результате время нахождения в ОРИТ удлинилось.

В раннем послеоперационном периоде у больных 1-группы острая почечная недостаточность не была зафиксирована, тогда как во 2 группе острая почечная недостаточность была у 1 ребенка, а в 3 группе такое осложнение было у 3 детей. К сожалению, все дети с ОПН скончались, 1 ребенку в 3 группе был установлен перитонеальный диализ, но результат не оправдал ожиданий. Кроме того причинами летальности были в 1 группе 1 ребенок из-за анафилактического шока, во 2 группе 1 ребенок от острого нарушения ритма, и в третьей группе 1 ребенок от острого легочно-артериального криза.

Таким образом, применение Севорана во время ИК при коррекциях септальных врожденных пороков сердца улучшает диурез, уменьшает риск развития раннего ОПН, уменьшает послеоперационную летальность вне зависимости от типа хирургической тактики.

## ВЫВОДЫ

1. Доказана высокая эффективность применения ингаляционных анестетиков при операциях с искусственным кровообращением у детей с весом от 5 до 25 кг для сокращения периода индукции анестезии и ускорения послеоперационной активизации. Выявлено оптимальное влияние ингаляционного анестетика севофлурана на почечный кровоток и диурез во время операции у детей с ВПС.

2. Результаты проведенного исследования установили, что только комплексное использование севофлурана на протяжении всей операции включая ИК обеспечивало нефропротекторное его действие и приводило к статистически значимому снижению частоты использования симпатомиметических препаратов в послеоперационном периоде и предотвращению развития острой почечной недостаточности. В результате исследования выявлено, что аминазин сохраняет диуретическую активность почек, но удлиняет время до экстубации, а нитраты являются фактором риска развития острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

3. Оптимизирован протокол ведения ИК за счет применения севорана, обеспечивающего более быстрое постнаркозное восстановление активности ЦНС и соответственно более раннюю активизацию больных, использование данной методики уменьшило среднее пребывание больного на ИВЛ и снизило послеоперационный койко-день в отделении реанимации.



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Применение анестетика севорана во время основного этапа операций в условиях ИК у детей с ВПС позволяет сократить время пребывания больных на ИВЛ; предотвращает развитие острой почечной недостаточности, обеспечивает более раннюю активизацию пациентов в раннем послеоперационном периоде. Поэтому дополнительное назначение препаратов улучшающих почечный кровоток и последующем увеличивающим диурез оправдано, но среди комбинации препаратов севоран смог оказать более хороший эффект, вне зависимости от типа септального врожденного порока сердца и способа ее коррекции.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. PedersenKR, PovlsenJV, ChristensenS, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51:1344–1349. [PubMed: 17944638]
2. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*. 2009; 76:885–892. [PubMed: 19641482]
3. Shaw NJ, Brocklebank JT, Dickinson DF, et al. Long-term outcome for children with acute renal failure following cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 1991; 31:161–165. [PubMed: 1869324]
4. Heying R, Seghaye MC, Grabitz RG, et al. Mid-term follow-up after multiple system organ failure following cardiac surgery in children. *Acta Paediatr*. 1999; 88:1238–1243. [PubMed: 10591426]
5. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2008; 117:2320–2328. [PubMed:18443238]
6. Rigden SP, Barratt TM, Dillon MJ, et al. Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery. *Arch Dis Child*. 1982; 57:425–430. [PubMed: 7092306]
7. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008; 36:S159–S165. [PubMed: 18382188]
8. Aravindan N, Natarajan M, Shaw AD. Fenoldopam inhibits nuclear translocation of nuclear factor kappa B in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:179– 186.
9. Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C: Renal function after cardiac surgery: Adverse effect of furosemide. *Ren Fail* 25:775–786, 2003
10. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M: Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*11: 97–104, 2000
11. Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, Fiume C, Guani S, Bernardi M, Parodi F, Cordero G, Fregonara M, Kapetanakis E, Panella M, Degasperis C: Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17: 491–494, 2003
12. Ranucci M, Soro G, Barzaghi N, Locatelli A, Giordano G, Vavassori A, Manzato A, Melchiorri C, Bove T, Juliano G, Uslenghi MF: Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*78: 1332–1337, 2004
13. Rigden SP, Dillon MJ, Kind PR, de Leval M, Stark J, Barratt TM: The beneficial effect of mannitol on postoperative renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Nephrol*21: 148–151, 1984

14. Fisher AR, Jones P, Barlow P, Kennington S, Saville S, Farrimond J, Yacoub M: The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery. *Perfusion* 13:181–186, 1998
15. Loef BG, Henning RH, Epema AH, Rietman GW, van Oeveren W, Navis GJ, Ebels T: Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 93:793–798, 2004
16. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP: Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 64: 239–246, 2003
17. Fansa I, Gol M, Nisanoglu V, Yavas S, Iscan Z, Tasdemir O: Does diltiazem inhibit the inflammatory response in bypass. *Med Sci Monit* 9: P130–P136, 2003
18. Bergman AS, Odar-Cederlof I, Westman L, Bjellerup P, Hoglund P, Ohqvist G: Diltiazem infusion for renal protection in cardiac surgical patients with preexisting renal dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16: 294–299, 2002
19. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006.
20. Groom R. C., Froebe S., Martin J. et al. // *JEST*. – 2005. – Vol. 37. – P. 343–350.
21. Галетти П. М., Бричер Г. А. Основы и техника экстракорпорального кровообращения. – М.: Медицина, 1966.
22. Lauterbach G. Geschichte der Kardioteknik. *Geschichtlicher Überblick – Entwicklung der Kardioteknik // Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis* // Ed. R. J. Tschaut. – Lengerich; Berlin; Düsseldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999. – S. 19–25.
23. Брюхоненко С. С. Искусственное кровообращение. – М., 1964. – С. 6–12.
24. Schmitz C. *Kinderherzchirurgie // Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis* / Ed. R. J. Tschaut. – Lengerich; Berlin; Düsseldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999. – S. 607–632.
25. Осипов В. П. Основы искусственного кровообращения. – М., 1976.
26. Tschaut R. J., Latz S. Extrakorporale Zirkulation bei Säuglingen und Kleinkindern. In: *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis* / Ed. R. J. Tschaut. – Lengerich; Berlin; Düsseldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999. – S. 633–647.
27. Jenkins E. (Ed.) *Protocols and guidelines for pediatric perfusion. The Regents of the University of Michigan.*, 1998.
28. Локшин Л. С., Лурье Г. О., Дементьева И. И. Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии. – М., 1998.
29. Weitkemper H. H., Trotzsch D., Körfner R. Priming von Extrakorporalen Kreislaufsystemen // *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis* / Ed. R. J. Tschaut. – Lengerich; Berlin; Düsseldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999. – S. 342–347.



30. Меньшугин И. Н. Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока: Руководство для врачей. – СПб: Специальная литература, 1998.

31. Борисов В. И. Пособие, регламентирующее проведение искусственного кровообращения. – М.: Издательство НИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 1999.

32. Moosdorf R., Vogt S., Troitzsch D. Chirurgische Schnittführung, Zugangswege und Kanulierungstechniken zum Anschluss der Herz-Lungen-Maschine // Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis / Ed. R. J. Tschaut. – Lengerich; Berlin; Düsseldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999.

33. Bottger P. F. Hypotermie // Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis / Ed. R. J. Tschaut. – Lengerich; Berlin; Düsseldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999. – S. 238–248

34. Tassani P., Barankay M., Haas F. et al. // Ibid. – 2002. – Vol. 123. – P. 648–654.

35. Kawata H., Fackler J. C., Aoki M. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1993. – Vol. 106. – P. 671–685.

36. Kimura T., Muraoka R., Chiba Y. et al. // Ibid. – 1994. – Vol. 108. – P. 658–663.

37. Swain J. A., McDonald T. J. Jr., Griffith P. K. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 102. – P. 76–83.

38. Du Plessis A. J., Jonas R. A., Wypij D. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 114. – P. 991–1001.

39. Kirshbom P. M., Skaryak L. A., DiBeraardo L. R. et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 11490–11494.

40. Vannucci R., Towfighi J., Heitjan D., Brucklacher R. // Pediatrics. – 1995. – Vol. 95. – P. 868–874.

41. Whitaker D. C., Stygall J., Newman S. P. // Perfusion. – 2002. – Vol. 17. – P. 69–75.

42. Борисов В. И. Состояние микроциркуляторного сосудистого русла в условиях искусственного кровообращения по данным бульбарной микроангиоскопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1977.

43. Allen B. S., Ilbawi M. N. // Perfusion. – 2001. – Vol. 16 (Suppl). – P. 19–29.

44. Загвоздкин В. И. К вопросу о взаимосвязи гемодинамики, транспорта и потребления кислорода во время искусственного кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1973.

45. Ильин В. Н. Комбинированный метод глубокой гипотермии для коррекции пороков сердца у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1978.

46. Кламмер М. Е. Глубокая гипотермия при операциях на открытом сердце: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1965.

47. Stein J. L., Gombotz H., Rigler B. et al. // Pediatr. Cardiol. – 1991. – Vol. 12. – P. 170–174.

48. Lacour-Gayet F., Nicolas F., Coll J. et al. // *Cardiol. Young.* – 1993. – Vol. 3. – P. 340–346.
49. Nollert G., Nagashima M., Bucarius J. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 117. – P. 1166–1171.
50. Allen B. S. // *Ibid.* – 2002. – Vol. 17. – P. 11–22.
51. Колударов В. В. Искусственное кровообращение в условиях гипотермии у детей до трех лет с ВПС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987.
52. Graves K. Ha\_mofiltration, Ultrafiltration und Ha\_modialise Eingesetz in Verbindung mit Kardiopulmonalem Bypass // *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis / Ed. R. J. Tschaut.* – Lengerich; Berlin; Du\_sseeldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999. – S. 501–520.
53. Seghaye M., Grabitz R. G., Duchateau J. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 112. – P. 687–697.
54. FitzGerald D. J., Cecere G. // *Perfusion.* – 2002. – Vol. 17. – P. 23–28.
55. Journois D., Israel-Biet D., Pouard P. et al. // *Anesthesiology.* – 1996. – Vol. 85. – P. 965–976.
56. Scallan M. J. H. // *Perfusion.* – 2004. – Vol. 19. – P. 221–228. 46. Schmitz C. *Kinderherzchirurgie // Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis / Ed. R. J. Tschaut.* – Lengerich; Berlin; Du\_sseeldorf; Leipzig; Riga; Scottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst, 1999. – S. 607–632.
57. Авдеева М. Г., Шубин М. Г. // *Клинич. лаб. диагн.* – 2003. – № 6. – С. 3–9.
58. Bronicki R. A., Backer C. L., Baden H. P. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1490–1495.
59. Chew M., Branslundl., Brix-Christensen V. et al. // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 94. – P. 745–753.
60. Chew M., Brix-Christensen V., Ravn H. B. et al. // *Perfusion.* – 2002. – Vol. 17. – P. 327–333.
61. Duval E. L. I. M., Kavelaars A., Veenhuisen L. et al. // *Eur. J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 158. – P. 387–393.
62. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Применение трасилола в кардиохирургии: Методические рекомендации. – М., 2003.
63. Alonso A., Whitten C. W., Hill C. E. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 392–395.
64. Asimakopoulos G., Thompson R., Nourshargh S. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 120. – P. 361–369.
65. Harig F., Feyrer R., Mahmoud F. O. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 47. – P. 111–118.
66. Massoudy P., Zahler S., Barankay A. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 1059–1064.
67. Massoudy P., Zahler S., Freyholdt T. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 119. – P. 566–574.

68. Seghaye M., Duchateau J., Bruniaux J. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 111. – P. 545–553.
69. Menasch O. P., Haydar S., Peynet J. et al. // *Ibid.* – 1994. – Vol. 107. – P. 293–299.
70. Quing M., Vazquez-Jimenez J. F., Klosterhalfen B. et al. // *Shock.* – 2001. – Vol. 15. – P. 372–377.
71. Gourlay T., Samartzis I., Taylor K. M. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 18. – P. 87–93.
72. Бунятян А. А. Руководство по анестезиологии. М.: Медицина, 1994. – 655с.
73. Бараш П.Д., Куллен Б.Ф., Стэлтинг Р.К. Клиническая анестезиология. М.: Мед. лит-ра, 2004. С. 592.
74. De Hert, S. G. Anesthetic preconditioning: how important is it in today's cardiac anesthesia // *J. Cardiothorac. Vase. Anaesth.* 2006. -Vol. 20, №4. -P.473-476(*J. Cardiothorac. Vase. Anaesth.*).
75. Demirolik, S. Pulmonary mechanics and volatile anaesthesia / S. Demirolik // *Anaesth.* 2003. - Vol. 58, №12. -P. 1248 - 1249 ( *Anesthesiology* ).
76. Doi, M. Respiratory effects of sevoflurane / M. Doi, K. Ikeda // *Anesth. Analg.* 1987 . -Vol. 66. - P.241-244(*Anesthesia & Analgesia*).
77. Bouwman R. A., G. van't Hof F. N., de Ruijter W. et al. The mechanism of sevoflurane-induced cardioprotection is independent of the applied ischaemic stimulus in rat trabeculae // *Br. J. Anaesthes.* - 2006. - Vol.97, № 3. - P. 307-314.
78. Frabdorf J., De Hert S., Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury // *Br. J. Anaesthes.* - 2009. - Vol.103, № 1. - P. 8998.
79. Roesslein M., Frick M., Auwaerter V. Sevoflurane-Mediated Activation of p38-Mitogen-Activated Stresskinase is Independent of Apoptosis in Jurkat T-Cells // *Anesthesia & Analgesia.* - 2008. - Vol. 106, № 4. - Vol. 1150-1160.
80. De Hert S.G., F. Turani, S. Mathur et al. Cardioprotection with Volatile Anesthetics: Mechanisms and Clinical Implications // *Anesthesia & Analgesia.* -2005. - Vol. 100. - P. 1584-1593.
81. Kazuhiro F., Zeljko J., Kwok W. Isoflurane-induced Facilitation of the Cardiac Sarcolemmal KATP Channel // *Anesthesiology.* - 2002. - Vol. 97, № 1. -P. 57-65.
82. Lutz M., Liu H. Inhaled Sevoflurane Produces Better Delayed Myocardial Protection at 48 Versus 24 Hours After Exposure // *Anesthesia & Analgesia.* -2006. - Vol. 102. - P. 984-990.
83. Ebel D., Preckel B., You A., Mullenheim J., W. Schlack et al. Cardioprotection by sevoflurane against reperfusion injury after cardioplegic arrest in the rat is independent of three types of cardioplegia // *Br. J. Anaesthes.* - 2002. -Vol. 88, № 6. - P. 828-835.5.
84. Piriou V., Mantz J., Goldfarb G. et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial // *Br. J. Anaesthes.* - 2007. - Vol. 99, № 5. - P. 624-631.



85. Kitahata H., Nozaki J., Kawahito S. Low-Dose Sevoflurane Inhalation Enhances Late Cardioprotection from the Anti-Ulcer Drug Geranylgeranylacetone // *Anesthesia & Analgesia*. - 2008. - Vol. 107, № 3. - P. 755-761.

86. Riess M.L., Novalija E., Camara A.K. et al. Preconditioning with sevoflurane reduces changes in nicotinamide adenine dinucleotide during ischemia-reperfusion in isolated hearts: reversal by 5-hydroxydecanoic acid // *Anesthesiology*. - 2003. - Vol. 98, № 2. - P. 387-395.

87. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. - М.: Медицинский совет, 2009. - Т.2, ч.1 - 568 с.; ч.2 - 560 с.

88. Бокерия, Л.А. История Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева/Бокерия Л.А., Спиридонов А.А. - М., НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2006.

89. Бокерия, Л.А. Академик РАМН Михаил Изральевич Перельман один из пионеров хирургии сердца в СССР/ Л.А. Бокерия и соавт.// *Анналы хирургии*. -2005. -№6. - С. 66-72.

90. Бокерия, Л.А. Хирургия открытого артериального протока: как это начиналось? / Л.А. Бокерия, С.П. Глянцев, Е.В. Орлова. // *Детские болезни сердца и сосудов*. 2004. - №2. - С. 11-22.

91. Бокерия, Л.А. Начало хирургии открытого сердца в России в Институте грудной хирургии АМН СССР / Л.А. Бокерия, С.П. Глянцев, Д.Т. Логинов. // *Серд.-сос. заб.* / Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2004. -Т.5,№1.-С. 5-18.

92. Бокерия, Л.А. Хирургия открытого артериального протока: эволюция миниинвазивных методик / Л.А. Бокерия, С.П. Глянцев, Е.В. Орлова. // *Детские болезни сердца и сосудов*. 2004. - №3. - С. 13-27.

93. Бокерия, Л.А. Специальность кардиохирургия/Л.А. Бокерия//*Анналы хирургии*. 2000. -№1, С. 5 -20.

94. Бокерия, Л.А. История сердечно-сосудистой хирургии/Л.А. Бокерия// М.: НЦССХ им. Бакулева А.Н., РАМН. 1997.