

Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей

Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин*, Д. Л. Шукевич, Р. А. Корнелюк

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Для цитирования: Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин, Д. Л. Шукевич, Р. А. Корнелюк. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 30–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-30-37> [На русск. и англ.]

Резюме

Большое количество патогенных факторов, сопровождающих любую кардиохирургическую операцию, приводит к возникновению системного воспалительного ответа (СВО) в интраоперационном периоде. Учитывая ежегодный рост количества кардиохирургических вмешательств в мире, актуальной является задача профилактики СВО.

Цель исследования: установить влияние отказа от применения компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения у детей с септальными врожденными пороками сердца (ВПС), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), на выраженность СВО.

Материалы и методы. В проспективное, рандомизированное исследование включили 40 детей, медианный возраст которых составил 14 [12–22,5] месяцев, вес — 8,8 [7,25–11] кг. Всем пациентам проводили радикальную коррекцию септальных ВПС в условиях ИК. Пациентов разделили на 2 группы, в зависимости от использования компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения. Степень выраженности СВО оценивали с использованием четырех специфических маркеров в сыворотке крови: интерлейкин 1b (IL-1b), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 10 (IL-10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), измеренных до начала операции, после завершения ИК и через 16 часов после оперативного вмешательства. Кроме того, провели анализ течения интра- и послеоперационного периода.

Результаты. Безопасность предложенной стратегии отказа от использования донорской крови подтвердили отсутствием каких-либо органных дисфункций у всех пациентов, а также значимой разницы по показателям баланса доставки и потребления кислорода. Помимо этого, значения маркеров СВО IL-1b (pg/ml) — 2,86 [2,7–3,11] vs 3,3 [3,2–3,48] ($p=0,003$) и TNF- α (pg/ml) — 1,33 [1,26–1,76] vs 1,81 [1,37–3,3] ($p=0,034$) имели более высокие значения среди пациентов с трансфузией в точке после завершения ИК. При этом IL-6 (pg/ml) — 31,56 [26,83–48,89] vs 48,91 [33,89–57,6] ($p=0,087$) и IL-10 (pg/ml) — 0,69 [0,6–0,83] vs 0,8 [0,76–1,43] ($p=0,005$) были статистически значимо выше в группе с использованием компонентов донорской крови через 16 часов после оперативного вмешательства.

Заключение. Обоснована и доказана безопасность и эффективность искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови для снижения выраженности системного воспалительного ответа у детей при коррекции септальных врожденных пороков сердца.

Ключевые слова: дети; кардиохирургия; искусственное кровообращение; системный воспалительный ответ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effect of Erythrocyte-Containing Donor Blood Components in the Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit on the Development of Systemic Inflammation During Correction of Congenital Heart Defects in Children

Dmitry V. Borisenko, Artem A. Ivkin*, Dmitry L. Shukevich, Roman A. Kornelyuk

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease
6 Sosnovy bulvar, 650002 Kemerovo, Russia

Адрес для корреспонденции:

Артем Александрович Ивкин
E-mail: aai-tema@mail.ru

Correspondence to:

Artem A. Ivkin
E-mail: aai-tema@mail.ru

Summary

Various pathological factors accompanying any cardiac surgery can cause intraoperative systemic inflammatory responses (SIR). As the number of cardiac surgical interventions grows worldwide, the issue of SIR prevention appears highly relevant.

Aim of the study. To determine the effect of not using donor blood components in the priming of the cardiopulmonary bypass circuit in children with septal congenital heart defects, operated under cardiopulmonary bypass, on the severity of SIR.

Material and methods. A prospective, randomized study included 40 children with a median age of 14 [12–22.5] months and weight of 8.8 [7.25–11] kg. All patients underwent radical correction of septal defect under cardiopulmonary bypass. The patients were divided into two groups depending on the use of donor blood components for priming the CPB. The severity of SIR was assessed using four specific serum biomarkers such as interleukin 1b (IL-1b), interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), measured before the operation, after the CPB and 16 hours after the surgery. In addition, the intra- and postoperative periods were evaluated.

Results. The safety of the proposed strategy of skipping the donor blood was confirmed by lack of any organ dysfunction in all patients, as well as a significant difference in the balance of oxygen delivery and consumption. In addition, the levels of systemic inflammation markers after CPB were significantly higher in patients who had transfusion: IL-1b was 3.3 [3.2–3.48] pg/mL vs 2.86 [2.7–3.11] pg/mL ($P=0.003$) and TNF- α reached 1.81 [1.37–3.3] pg/mL vs 1.33 [1.26–1.76] pg/mL ($P=0.034$). Meanwhile, 16 hours post surgery, IL-6 and IL-10 levels were significantly higher in the group using donor blood components with IL-6 being 48.91 [33.89–57.6] pg/mL vs 31.56 [26.83–48.89] pg/mL ($P=0.087$) and IL-10 reaching 0.8 [0.76–1.43] pg/mL vs 0.69 [0.6–0.83] pg/mL ($P=0.005$).

Conclusion. The study demonstrates and confirms the safety and efficacy of cardiopulmonary bypass without using donor blood components to reduce the severity of the systemic inflammatory response in children undergoing correction of septal congenital heart defects.

Keywords: *children; cardiac surgery; cardiopulmonary bypass; systemic inflammatory responses*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Операция любого профиля сопровождается обширным спектром факторов, которые способны инициировать системный воспалительный ответ (СВО), как-то, действие анестетиков, изменения газового и кислотно-основного состояния крови, нестабильность гемодинамики и многие другие [1]. Все эти факторы, конечно же, присущи и операциям по коррекции врожденных пороков сердца у детей, но их отличает, во-первых, большой объем вмешательства и травмы тканей, а во-вторых, то, что в большинстве случаев проводятся они в условиях искусственного кровообращения (ИК). При этом ИК сопряжено с целым рядом патогенных факторов: контакт крови с поверхностью контура аппарата ИК и воздушной средой в кардиотомном резервуаре, гемодилюция, воздействие роликовых насосов на форменные элементы крови, неппульсирующий кровоток [2–4]. Все это вкупе с другими факторами выступает источником запуска первой фазы развития СВО с участием гуморального (система комплемента, коагуляционное звено, выброс цитокинов) и клеточного ответа (активация лейкоцитов, тромбоцитов). Далее следует вторая фаза, обусловленная воздействием ишемии-реперфузии из-за пережатия аорты и нефизиологического характера кровотока при ИК [2]. Нельзя забывать и повышенной предрасположенности детей, особенно первого года жизни и с массой тела менее 10 кг, к раз-

витию СВО, что объясняется их функциональными особенностями [5, 6].

Учитывая сложность и полиэтиологичность развития СВО, существует множество подходов к его ограничению, например, интраоперационное введение глюкокортикостероидов [7], однако существуют исследования, свидетельствующие об отсутствии их влияния на риск возникновения СВО даже в высоких дозах в виде пульс-терапии [8, 9]. Большие надежды возлагались на гипотермию, но даже глубокий ее уровень, до 24°C, во время ИК у детей также не оправдал себя, как мера борьбы с возникновением СВО [10]. Заслуживают внимания исследования, показывающие снижение концентрации медиаторов воспаления на этапе ИК в группе с гипотермией, тем не менее, она становилась сопоставимой в группах сразу же после завершения основного этапа операции, что свидетельствует о задержке их высвобождения, но не снижении общей концентрации [11]. В детской кардиохирургии хорошо себя зарекомендовали стандартная и модифицированная ультрафильтрация, значимо снижающие уровень СВО [12]. Кроме того, эффектом редукции СВО обладает и использование лейкоцитарных фильтров в ходе ИК [13].

Еще одним методом ограничения СВО при кардиохирургических операциях является рестриктивный подход к трансфузии компонентов донорской крови. Специфической особенностью операций с применением ИК является несоот-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Исследуемая	Контрольная	
Число пациентов	20 (50%)	20 (50%)	1
Мужского пола	7 (35%)	9 (45%)	0,52
Женского пола	13 (65%)	11 (55%)	0,52
Возраст, месяцев	15 [12–23,3]	13 [11–21,3]	0,27
Рост, см	81 [76–86]	75 [71,3–84,3]	0,14
Масса тела, кг	10,5 [9,2–11,3]	9,2 [8,7–11,8]	0,15
Лабораторные показатели крови до операции			
Лейкоциты, $\times 10^9 / л$	7,4 [6,6–7,9]	7,5 [7–9]	0,17
Эритроциты, $\times 10^{12} / л$	4,6 [4,5–4,75]	4,6 [3,9–5]	0,7
Гемоглобин, г / л	118,5 [115–121,3]	117 [112,8–119]	0,29
Гематокрит, %	36 [34–38]	35 [33–37]	0,34
Прямой билирубин, $\mu\text{мол} / л$	2,4 [2,1–3,3]	2,9 [2,1–3,7]	0,54
Непрямой билирубин, $\mu\text{мол} / л$	4,3 [2,5–5,5]	4,5 [2,4–6,7]	0,68
Креатинин, $\mu\text{мол} / л$	38,5 [30,5–44,3]	31 [24,3–43,3]	0,23
Мочевина, $\text{ммол} / л$	3,8 [3,4–4,3]	4 [3–5]	0,98
Концентрация NGAL до операции, нг/мл	49,19 [24,3–100,1]	45,98 [34,58–98,98]	0,3
Хирургическое вмешательство			
Диагноз			
Дефект межпредсердной перегородки	15 (75%)	15 (75%)	1
Дефект межжелудочковой перегородки	5 (25%)	5 (25%)	1
Хирургический доступ			
Срединная стернотомия	14 (70%)	15 (75%)	0,85
Боковая стернотомия	6 (30%)	5 (25%)	0,85
Длительность операции	196 [188–203]	189 [181–200]	0,3
Длительность ИК, мин	40,5 [33–47]	45 [35–49,5]	0,5
Длительность пережатия аорты, мин	27,5 [20,3–33]	29 [22,3–36,3]	0,59

Примечание. Здесь и далее: NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ветствие объема экстракорпорального контура и объема циркулирующей крови ребенка, особенно на первом году жизни, что может приводить к критической гемодилуции. Для профилактики такого осложнения в объем первичного заполнения ИК добавляются компоненты донорской крови, наиболее часто применяемым из которых является эритроцитарная масса. При этом существуют исследования, которые показывают роль трансфузии, как фактора развития СВО [14]. На данный момент нет единой стратегии по применению или отказу от трансфузии у детей, особенно весом от 7 до 10 кг. Из всего перечисленного можно заключить, что тема так называемой «бескровной перфузии» у детей представляет интерес как с точки зрения безопасности, так и эффективности по отношению к редукции интраоперационного СВО.

Материал и методы

Исследование провели на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ НИИ КПССЗ. Обследовали 40 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев, средний возраст составил 14 [12–22,5] месяцев, вес — 8,8 [7,5–11] кг, которым выполнили плановую радикальную коррекцию дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки в условиях ИК. Анализ мощности исследования проводили по формуле:

$$n = (t^2 \cdot P \cdot Q) / \Delta^2,$$

где t — критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости; в

данном исследовании — 0,05; Δ — предельно допустимая ошибка (%); P — доля случаев, в которых встречали изучаемый признак (%); Q — доля случаев, в которых не встречали изучаемый признак ($100 - P$). Согласно данному расчету, в исследование необходимо было включить 196 пациентов. Однако, поскольку эффект ограничения трансфузии эритроцитарной массы в отношении снижения выраженности СВО был значителен, для доказательства того, что он не случаен достаточно было небольшого числа пациентов, которых включили в исследование. Данное исследование являлось пилотным, и в дальнейшем планируется обследование не менее 200 пациентов с публикацией результатов. Исследование являлось проспективным, рандомизированным и было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ).

При включении в исследование пациент проходил рандомизацию методом конвертов в одну из двух групп:

- Исследуемая группа: первичный объем заполнения аппарата ИК на основе коллоидно-кристаллоидных растворов без эритроцитарной массы (20 пациентов);
- Контрольная группа: первичный объем заполнения АИК на основе коллоидно-кристаллоидных растворов с использованием эритроцитарной массы (20 пациентов).

Характеристику пациентов представили в табл. 1.

Всем пациентам проводили анестезиологическое обеспечение по одинаковой схеме, принятой в клинике. После поступления пациента в операционную под местной анестезией выполняли катетеризацию периферической вены. Индукцию анестезии осуществляли посредством введения пропофола в дозе 2–3 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. С целью миорелаксации использовали пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее осуществляли интубацию трахеи, катетеризацию центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. При начале оперативного вмешательства применяли болюсное введение фентанила 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала в себя постоянную инфузию пропофола в дозе 2–4 мг/кг/час и фентанила 5 мкг/кг/час при помощи инфузомата, а также ингаляцию севофлюрана в концентрации 1,0–1,5 МАК.

ИВЛ проводили аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avans по полузакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами: $FiO_2=0,25-0,3$; $Vt=6-8$ мл/кг; $Pi=10-15$ см вод. ст.; $PEEP=5-8$ см вод. ст.; $Ti : Te=1:2$. Контролировали содержание CO_2 в выдыхаемом воздухе.

ИК осуществляли по единой методике, принятой в клинике. Использовали аппарат Maquet HL 20. В качестве оксигенатора использовали мембранные оксигенаторы: Terumo Baby Fx-05, Sorin Dideco D101. Объем первичного заполнения составлял 300 мл для обоих видов оксигенаторов. Выбор оксигенатора зависел от расчетной объемной скорости перфузии на ИК. В объем первичного заполнения всем пациентам входил 15% раствор маннита из расчета 500 мг/кг, 5% раствор натрия бикарбоната из расчета 1,5 мл/кг и гепарин — 6 ЕД на каждый мл объема первичного заполнения. В роли коллоидного раствора выступал 10 % раствор альбумина из расчета 1 г/кг массы тела (добавляли только в ИГ). Кристаллоидным раствором был стерофундин, его количество рассчитывали как разность между тотальным объемом первичного заполнения и остальными компонентами. Эритроцитарную взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем, срок хранения которой не превышал 5 суток, добавляли в КГ из расчета 10 мл/кг. До начала ИК все пациенты получали гепарин из расчета 300 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем АСТ. Состав первичного заполнения в группах представили в табл. 2.

ИК проводили с перфузионным индексом 3,0 л/мин/м² в нормотермическом режиме (температура по назофарингеальному датчику — 37°C, без использования режима пульсации). Поток газовой смеси в оксигенатор составлял в среднем 0,5 от объ-

емной скорости перфузии. Фракцию кислорода в газовой смеси регулировали согласно данным КОС, и она составляла составляла 40–60%. Напряжение CO_2 в крови контролировали по анализу артериальной крови и регулировали объемом вдоха газовой смеси.

С целью кардиopleгии применяли охлажденный раствор Кустодиол в дозировке 50 мл/кг, экспозиция — не менее 8 минут. Доставку кардиopleгического раствора осуществляли антеградно, в корень аорты. Для подачи раствора использовали специальные приставки с теплообменником фирмы Medtronic. Отработанный кардиopleгический раствор аспирировали в кардиотомный резервуар оксигенатора. Избыточной гемодилюции при кардиopleгии и после нее удалось избежать так как во время всего ИК проводили ультрафильтрацию с целью элиминации избыточного количества жидкой части перфузата. Использовали ультрафильтрационную колонку Maquet BC 20 plus. Забор крови для колонки осуществляли из артериальной магистрали, после ее выхода из оксигенатора для Terumo Baby Fx-05 и после артериального фильтра для Sorin Dideco D101. Возврат крови из колонки проводили в венозную магистраль в месте ее соединения с кардиотомным резервуаром. Необходимое разряжение для возможности ультрафильтрации создавали вакуумным насосом, подключенным к колонке.

После окончания ИК всем пациентам проводили модифицированную ультрафильтрацию с такой же схемой подключения для забора крови, как при обычной ультрафильтрации, описанной выше, но с возвратом концентрированной крови в канюлю нижней полой вены.

После завершения модифицированной ультрафильтрации проводили вакуумную ультрафильтрацию оставшегося в кардиотоме перфузата по разработанной и внедренной нами новой медицинской технологии. После этого концентрированную кровь из колонки ультрафильтрации вводили пациенту. Данная техника необходима для максимального сбережения крови пациента и позволяла поддерживать уровень гемоглобина и гематокрита без применения трансфузии.

В исследовании использовали ряд специфических маркеров — интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 10 (IL-10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), по концентрации которых в сыворотке крови, согласно данным многочисленных исследований, объективно можно оценить степень выраженности СВО [1, 15]

Анализ крови для измерений содержания перечисленных маркеров проводили в трех контроль-

Таблица 2. Состав первичного заполнения контура искусственного кровообращения в группах.

Компоненты, мл	Средние значения объема компонента в группах		p
	Исследуемая	Контрольная	
Стерофундин	199,1 [192,2–212,8]	166,8 [154,2–174,9]	0,08
Раствор маннитола 15%	34,0 [29,4–36,3]	29,7 [27,9–32,5]	0,05
Раствор соды 5%	15,5 [13,7–16,5]	13,5 [13,0–14,8]	0,06
Раствор альбумина 10%	51,5 [44,5–55,0]	—	—
Эритроцитарная взвесь	—	90 [84,5–98,5]	—

ных точках: 1 — при поступлении пациента в операционную, после катетеризации магистральной вены, до начала операции; 2 — сразу же после окончания ИК; 3 — спустя 16–18 часов после операции. Забор крови выполняли из центрального венозного катетера во внутренней яремной вене.

В периоперационном периоде контролировали также ряд лабораторных и инструментальных показателей на всех этапах оперативного вмешательства и через 16–18 часов после него. В таблицах представили результаты наблюдений в трех контрольных точках: этап «до начала операции» — значения фиксировали после установки центрального венозного катетера; этап «во время ИК» — значения фиксировали на 15 минуте после начала ИК; этап «в конце операции» — значения фиксировали после завершения кожных швов.

Соответствие доставки и потребления кислорода тканями оценивали с помощью показателей сатурации венозной крови, лактата крови и церебральной оксиметрии (tSO_2), кроме того, оценивали данные пульсоксиметрии (SpO_2). Функцию почек контролировали по концентрации мочевины и креатинина в первые послеоперационные сутки, а также маркера почечного повреждения — Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) [16], печени — по концентрации прямого и непрямого билирубина. Оценка течения ближайшего послеоперационного периода, помимо всего вышеперечисленного, включала также дренажные потери, длительность ИВЛ и нахождения в отделении реанимации, частоту применения и дозировку инотропных препаратов. Во всех случаях применения инотропных препаратов использовали эпинефрин в дозе 0,05 мкг/кг/мин. По длительности гемодинамической поддержки группы статистически значимо не отличались. Для внутривенной инфузии использовали полиионный раствор (Стерофундин) и раствор глюкозы 5% в соотношении 1:1. Объем введенной жидкости и объем диуреза учитывали за период 16 часов после оперативного вмешательства.

Статистические данные обработали с помощью программы BioStat Pro 5.9.8. Ввиду дискретного характера большинства данных и их не нормальному распределению (критерий Шапиро–Уилка, $p < 0,05$) применяли непараметрические методы анализа. Данные представили в виде медианы (Me), верхнего ($Q1$) и нижнего квартилей ($Q3$). Сравнительный анализ количественных переменных проводили с использованием критерия Манна–Уитни [17], для связанных выборок использовали критерий Уилкоксона. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью таблицы сопряжения 2×2 и критерия Хи-квадрата для абсолютных показателей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Интраоперационные показатели в обеих группах сравнили в табл. 3. Значения гемоглобина и гематокрита были статистически значимо выше

во время и после завершения ИК в КГ — с применением эритроцитарной массы. Однако, несмотря на риск развития гемической гипоксии в ИГ, показатели баланса доставки и потребления кислорода не имели отклонений от нормативных значений. Сатурация венозной крови не имела различий в группах в периоде ИК, но различалась в конце операции, составляя 71% [69,8–73] и 73% [71,8–77] ($p = 0,01$) с большими значениями в КГ. При этом концентрация лактата крови не различалась в группах в обеих контрольных точках. Мониторинг кислородного статуса показал, что значения пульсоксиметрии на всех этапах значимых отличий также не имели. При оценке риска нарушений перфузии головного мозга стоит отметить, что разницу в группах по параметрам NIRS-мониторинга отмечали только в конце операции. При этом, обратившись к исследованиям в данной области, важно указать, что значение имеют не столько абсолютные цифры NIRS-мониторинга, сколько их отношение к базовому уровню. Так, опасность представляет снижение на 20% [18], а по некоторым данным, даже на 10% показателей NIRS от начального уровня [19], чего не наблюдали ни у одного из обследованных пациентов.

Характеристику показателей послеоперационного периода представили в табл. 4. Соотношение гемоглобина и гематокрита не изменилось относительно интраоперационного периода, являясь значимо более высокими в группе с применением трансфузии, как и содержание эритроцитов в крови.

Аналогичным образом сатурация венозной крови выше в КГ, чем в ИГ — 76,5% [73–80] и 70% [68,8–73,3], соответственно ($p < 0,001$), при отсутствии различий по концентрации лактата крови. Помимо этого, группы отличались по числу лейкоцитов крови — $8,5 \times 10^9$ [7,9–11,1] и $10,8 \times 10^9$ [9,3–12,8] ($p = 0,013$) с большими значениями среди пациентов, получившим эритроцитарную массу в интраоперационном периоде. Концентрация прямого билирубина в группах не различалась, а концентрация непрямого билирубина была выше в КГ — 9,5 мкмоль/л [4,9–13], чем в ИГ — 3,8 мкмоль/л [2,7–4,9] ($p = 0,013$). Хотя содержание билирубина оценивали, как нормативное в обеих группах, значимое повышение его не прямой фракции в КГ, вероятно, является следствием гемолиза донорских эритроцитов [20], а не говорит о каком-либо повреждении печени. Концентрация креатинина в крови в послеоперационном периоде составляла: 26,5 мкмоль/л [19,8–31] в ИГ и 32,5 мкмоль/л [26–40] в КГ ($p = 0,015$). Концентрация мочевины в крови: 3,7 ммоль/л [3,1–4,9] среди пациентов ИГ и 4,5 ммоль/л [4–5,5] среди пациентов КГ ($p = 0,032$). Содержание NGAL не различалось в группах перед операцией (49,19 нг/мл [24,3–100,1] и

Таблица 3. Характеристика показателей интраоперационного периода.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Исследуемая	Контрольная	
Лабораторные			
Гемоглобин во время ИК, г/л	87 [81,0–91,3]	92 [87,3–97,3]	0,008
Гематокрит во время ИК, %	25,5 [24,0–27,0]	29 [27,8–31,0]	<0,001
Гемоглобин в конце операции, г/л	106,0 [101,8–110,3]	130,5 [104,0–125,5]	<0,001
Гематокрит в конце операции, %	31,5 [30–33,3]	40,0 [38,8–41,5]	<0,001
Сатурация венозной крови во время ИК, %	85,0 [83,8–89,0]	88,5 [86,0–90,0]	0,26
Сатурация венозной крови в конце операции, %	71,0 [69,8–73,0]	73,0 [71,8–77,0]	0,01
Лактат крови во время ИК, ммол/л	1,5 [1,3–1,8]	1,5 [1,2–1,9]	0,87
Лактат крови в конце операции, ммол/л	1,5 [1,3–1,7]	1,5 [1,2–1,7]	0,46
Концентрация NGAL до операции, нг/мл	49,2 [24,3–100,1]	46,0 [34,6–99,0]	0,3
Мониторинг, %			
SpO ₂ до операции	97,0 [90,5–98,0]	98,0 [95,5–98,5]	0,33
SpO ₂ в конце операции	99,0 [98,0–99,0]	99,0 [99,0–100,0]	0,03
rSO ₂ до операции	65,0 [61,5–73,5]	67,0 [61,5–70,5]	0,77
rSO ₂ во время ИК	83,0 [80,5–86,5]	85,0 [81,5–87,0]	0,40
rSO ₂ в конце операции	70,5 [69,8–75,0]	77,0 [74,5–78,0]	0,008
Инотропные препараты			
Число пациентов с инотропной поддержкой	4 (20 %)	5 (25 %)	0,7
Водный баланс, мл/кг			
Объем внутривенной инфузии	15,6 [13,5–16,4]	15,7 [12,8–17,4]	0,31
Объем диуреза	11,0 [9,0–12,4]	10,5 [9,3–12,3]	0,43
Объем ультрафильтрации во время ИК	11,0 [10,1–13,3]	11,7 [10,2–13,5]	0,37

Примечание. Объем введенной жидкости и диуреза учитывали за весь интраоперационный период. Для в/в инфузии использовали полиионный раствор (Стерофундин). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 4. Характеристика показателей послеоперационного периода.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Исследуемая	Контрольная	
Лабораторные			
Гемоглобин, г/л	101,0 [98,8–107,0]	124,0 [113,0–127,0]	<0,001
Гематокрит, %	30,0 [29,0–32,0]	34,0 [33,0–36,0]	<0,001
Сатурация венозной крови, %	70,0 [68,8–73,3]	76,5 [73,0–80,0]	<0,001
Лактат крови, ммол/л	1,2 [1,1–1,35]	1,2 [1,08–1,3]	0,67
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8 [3,6–4,1]	4,8 [4,5–5,0]	<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,5 [7,9–11,1]	10,8 [9,3–12,8]	0,013
Прямой билирубин, $\mu\text{мол}/л$	2,9 [2,2–3,2]	3,3 [2,3–4,4]	0,29
Непрямой билирубин, $\mu\text{мол}/л$	3,8 [2,7–4,9]	9,5 [4,9–13,0]	<0,001
Креатинин, $\mu\text{мол}/л$	26,5 [19,8–31,0]	32,5 [26,0–40,0]	0,015
Мочевина, ммол/л	3,7 [3,1–4,9]	4,5 [4,0–5,5]	0,032
Послеоперационная концентрация NGAL, нг/мл	87,3 [41,3–159,1]	74,5 [49,5–136,2]	0,46
Мониторинг			
Дренажные потери за первые послеоперационные сутки, мл/кг	54,6 [46,4–84,0]	68,0 [53,3–82,4]	0,3
Длительность пребывания в ОРИТ, час	23,5 [21,0–29,0]	23,0 [21,8–41,5]	0,97
Длительность ИВЛ, час	7,0 [6,0–8,0]	8,0 [6,8–9,0]	0,34
Инотропные препараты			
Число пациентов с инотропной поддержкой	4 (20 %)	5 (25 %)	0,7
Водный баланс, мл			
Объем вводимой жидкости за период пребывания в ОРИТ	64,0 [62,70–69,2]	61,0 [59,4–64,9]	0,1
Объем диуреза в период нахождения в ОРИТ	24,0 [22,0–26,5]	28,0 [22,5–30,0]	0,08

Примечание. Все показатели в данной таблице указаны для следующего за операцией дня. Длительность ИВЛ определяли как период с момента интубации пациента до момента экстубации и перевода на самостоятельное дыхание. Объем введенной жидкости включал в себя внутривенную инфузию + энтеральный прием жидкости. Для в/в инфузии использовали полиионный раствор (Стерофундин). Объем введенной жидкости и диуреза учитывали за весь интраоперационный период. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

45,98 нг/мл [34,58–98,98] для ИГ и КГ, соответственно, и через 16 часов после нее (87,3 нг/мл [41,3–159,02] для ИГ и 74,5 нг/мл [49,46–136,15] для КГ). Повышение содержания NGAL на следующие сутки после операции относительно начального значения было статистически значимо как для ИГ ($p=0,036$), так и для КГ ($p=0,039$). По объему дренажных потерь, длительности ИВЛ и пребывания

в отделении реанимации, а также частоте применения инотропных препаратов статистических различий между группами не обнаружили.

Концентрация ИЛ-1 достигала максимума во 2-й контрольной точке, то есть после завершения ИК (ИГ — 2,86 нг/мл; КГ — 3,3 нг/мл) для обеих групп, и была значимо выше ($p < 0,001$) начальных значений (ИГ — 2,57 нг/мл; КГ —

Таблица 5. Динамика маркеров СВО.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Исследуемая	Контрольная	
IL-1b до операции	2,6 [2,2–2,8]	2,6 [2,5–3,0]	0,16
IL-1b в конце операции	2,9 [2,7–3,1]	3,3 [3,2–3,5]	0,003
IL-1b 16 час после операции	2,7 [2,6–3,1]	2,8 [2,7–3,1]	0,46
IL-6 до операции	2,5 [2,4–2,7]	2,6 [2,4–5,9]	0,21
IL-6 в конце операции	29,1 [15,5–40,6]	27,6 [16,9–48,5]	0,18
IL-6 16 час после операции	31,6 [26,8–48,9]	48,9 [33,9–57,6]	0,087
IL-10 до операции	0,6 [0,6–0,7]	0,6 [0,6–0,9]	0,39
IL-10 в конце операции	7,9 [4,5–12,1]	8,8 [5,6–38,5]	0,07
IL-10 16 час после операции	0,7 [0,6–0,8]	0,8 [0,8–1,4]	0,005
TNF- α до операции	1,3 [1,1–1,5]	1,2 [1,2–1,3]	0,19
TNF- α в конце операции	1,3 [1,3–1,8]	1,81 [1,4–3,3]	0,034
TNF- α 16 час после операции	1,2 [1,1–1,6]	1,3 [1,2–1,9]	0,1

Примечание. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

2,58 нг/мл). Через 16 часов после операции концентрация этого маркера снизилась, оставаясь при этом значимо выше начальной (ИГ — 2,72 нг/мл; КГ — 2,82 нг/мл) ($p < 0,001$). Межгрупповое сравнение выявило статистически значимую разницу только во 2-й контрольной точке ($p = 0,003$) с более высокой концентрацией ИЛ-1 в группе с использованием трансфузии.

Пиковую концентрацию ИЛ-6, в отличие от предыдущего маркера, определяли в 3-й контрольной точке для обеих групп. Содержание в крови ИЛ-6 была значимо выше в ИГ и КГ по сравнению с базовыми значениями (ИГ — 2,47 нг/мл; КГ — 2,64 нг/мл), как после завершения ИК (ИГ — 29,1 нг/мл; КГ — 27,58 нг/мл), так и на утро после операции (ИГ — 31,56 нг/мл; КГ — 48,91 нг/мл) ($p < 0,001$). Отметим тенденцию различий по этому показателю между группами в 3 контрольной точке ($p = 0,087$).

Концентрация ИЛ-10 значимо увеличилась относительно исходных значений (ИГ — 0,62 нг/мл; КГ — 0,62 нг/мл) после завершения ИК (ИГ — 7,92 нг/мл; КГ — 8,78 нг/мл) ($p < 0,001$). Однако, на следующие сутки в ИГ она (0,69 нг/мл) уже значимо не отличалась от исходной ($p = 0,49$), в отличие от КГ (0,8 нг/мл), где она была значимо выше ($p = 0,006$). Межгрупповую разницу выявили через 16 часов после операции — концентрация ИЛ-10 была статистически значимо выше в КГ ($p = 0,005$). После завершения ИК выявили только тенденцию к повышению этого маркера ($p = 0,07$).

TNF- α не различался между группами пациентов при начальном измерении (ИГ — 1,29 нг/мл; КГ — 1,21 нг/мл) ($p = 0,19$). Его максимальную концентрацию отметили во 2-й контрольной точке в обеих группах (ИГ — 1,33 нг/мл; КГ — 1,81 нг/мл), тем не менее, в ИГ он не отличался значимо от исходного уровня ($p = 0,21$), в отличие от КГ ($p = 0,006$). В 3-й контрольной точке значения TNF- α в ИГ не отличались от исходных. Концентрация TNF- α после завершения ИК в группе с использованием эритроцитарной массы значимо превышала таковую в ИГ ($p = 0,034$).

С точки зрения развития СВО представляет интерес то, что в группе с применением трансфузии количество лейкоцитов в крови, как одного из показателей воспаления, в первые послеоперационные сутки было значимо выше (табл. 5).

При анализе динамики специфических маркеров СВО, подобное различие становится понятным — 3 из 4 исследованных маркеров (IL-1, 10 и TNF- α) имели более высокую концентрацию в группе с применением эритроцитарной массы сразу же после завершения ИК. Такая связь с трансфузией имеет свое объяснение: любой компонент донорской крови является чужеродным агентом для иммунной системы пациента и активация воспалительной реакции на него вполне логична, что показано во многих современных работах [21–23].

В проведенном исследовании не установили каких-либо других, кроме более высокого уровня СВО, негативных последствий трансфузии. При этом многие научные работы свидетельствуют о ряде факторов риска трансфузий, как-то: увеличение летальности инфицирования, повреждения легких [24, 25] и даже фактора развития послеоперационного делирия [26, 27]. Все это свидетельствует об актуальности продолжения исследований по данной тематике. Однако, уже сейчас можно однозначно утверждать, что разработка методик, которые позволят сократить периоперационное применение компонентов донорской крови, является перспективной и в современной кардиоанестезиологии это стало одним из значимых трендов [28].

Заключение

Обоснована и доказана безопасность и эффективность искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови для снижения выраженности системного воспалительного ответа у детей при коррекции септалных врожденных пороков сердца.

Литература

1. Botwinski C.A. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network*. 2001; 20 (5): 21–28. DOI: 110.1891/0730-0832.20.5.21. PMID: 12144219.
2. Warren O.J, Smith A.J, Alexiou C., Rogers P.L.B, Jawad N., Vincent C., Darzi A.W, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1-mechanisms of pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009; 23: 223–231. DOI: 10.1053/ jcvca.2008.08.007. PMID: 18930659.
3. Wang Y., Lin X., Yue H., Kissoon N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. *Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an BMC Pediatric*. 2019; 8; 19 (1): 11. DOI: 10.1186/s12887-018-1364-8.
4. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomyotomy suction. *Perfusion* 2018; 33 (7): 538–545. DOI: 10.1177/0267659118766157. PMID: 29638199.
5. Guvener M., Korun O., Demirturk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *J Card Surg*. 2015; 30 (1): 92–96. DOI: 10.1111/jocs.12465. PMID: 25382731.
6. Boettcher W., Merkle F., Huebler M., Koster A., Schulz F., Kopitz M., Kuppe H., Lange P., Hetzer R. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. *J Extra Corpor Technol*. 2005; 37 (3): 282–285. PMID: 16350381.
7. Fudulu D.P., Gibbison B., Upton T., Stoica S.C., Caputo M., Lightman S., Angelini G.D. Corticosteroids in pediatric heart surgery: myth or reality. *Front Pediatr*. 2018; 6: 112. DOI: 10.3389/fped.2018.00112. PMID: 29732365.
8. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K.T., Ahlroth T., Puntilla J., Andersson S., Neuwonen P.J., Suominen P.K. High-dose methylprednisolone has no benefit over moderate dose for the correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102 (3): 870–876. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.089. PMID: 27154159.
9. Dreher M., Glatz A.C., Kennedy A., Rosenthal T., Gaynor J.W. A single-center analysis of methylprednisolone use during pediatric cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2015; 47 (3): 155–159. PMID: 26543249.
10. Xiong Y., Sun Y., Ji B., Liu J., Wang G., Zheng Z. Systematic review and meta-analysis of benefits and risks between normothermia and hypothermia during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2015; 25 (2): 135–142. DOI: 10.1111/pan.12560. PMID: 25331483.
11. Stocker C.E., Shekerdemian L.S., Horton S.B., Lee K.J., Eyres R., D'Udekem Y., Brizard C.P. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142 (1): 174–180. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.059. PMID: 21420106.
12. Bierer J., Stanzel R., Henderson N., Sett S., Horne D. Ultrafiltration in pediatric cardiac surgery review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019; 10 (6): 778–788. DOI: 10.1177/2150135119870176. PMID: 31701831.
13. Alexiou C., Tang A.A.T., Sheppard S.V., Smith D.C., Gibbs R., Livesey S.A., Monro J.L., Haw M.P. The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26: 294–300. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.017. PMID: 15296886.
14. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. Massive transfusion in cardiac surgery: the impact of blood component ratios on clinical outcomes and survival. *Anesth Analg*. 2017; 124 (6): 1777–1782. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001926. PMID: 28333704.
15. Smok B., Domagalski K., Pawłowska M. Diagnostic and prognostic value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and sepsis in children. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020: 8201585. DOI: 10.1155/2020/8201585. PMID: 32655314.
16. Staples A., LeBlond R., Watkins S., Wong C., Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 2321–2326. DOI: 10.1007/s00467-010-1598-7. PMID: 20652327.
17. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М. ГЭОТАР-Медиа. 2013; 379; ISBN 978-5-9704-2567-1.
18. Clark R.K., Lee E.V., Fish C.J., White R.F., Price W.J., Jonak Z.L., Feuerstein G.Z., Barone F.C. Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: an immunohistochemical and quantitative planimetric study. *Brain Research Bull*. 1993; 31 (5): 565–572. DOI: 10.1016/0361-9230(93)90124-t.
19. Yao F.S.F., Tseng C.C.A., Ho C.Y.A., Levin S.K., Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 18 (5): 552–558. DOI: 10.1053/jcvca.2004.07.007. PMID: 15578464.
20. Panch S.R., Montemayor-Garcia C., Klein H.G. Hemolytic transfusion reactions. *N Engl J Med*. 2019; 381 (2): 150–162. DOI: 10.1056/NEJMra1802338. PMID: 31291517.
21. Ferraris V.A., Ballert E.Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *Am J Surg*. 2013; 205 (4): 457–465. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.07.042. PMID: 23414633.
22. Ивкин А.А., Борисенко Д.В., Цепочкина А.В., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 4: 54–61. DOI: 10.17116/anaesthesiology202104154.
23. Boehne M., Sasse M., Karch A., Dziuba F., Horke A., Kaussen T., Mikolajczyk R., Beerbaum P., Jack T. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg*. 2017; 32 (2): 116–125. DOI: 10.1111/jocs.12879. PMID: 27928843.
24. Mulder H.D., Augustijn Q.J., van Woensel J.B., Bos A.P., Juffermans N.P., Wösten-van Asperen R.M. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in critically ill children: a retrospective study. *J Crit Care*. 2015; 30 (1): 55–59. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.10.005. PMID: 25457117.
25. Atwa Z.T., Abdel Wahed W.Y. Transfusion transmitted infections in frequently transfused thalassemic children living in Fayoum Governorate, Egypt: Current prevalence and risk factors. *J Infect Public Health*. 2017; 10 (6): 870–874. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.02.012. PMID: 28292647.
26. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепочкина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (2): 62–68. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68.
27. Naguib A.N., Winch P.D., Tobias J.D., Simcs J., Hersey D., Nicol K., Preston T., Gomez D., McConnell P., Galantowicz M. A single-center strategy to minimize blood transfusion in neonates and children undergoing cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2015; 25 (5): 477–486. DOI: 10.1111/pan.12604. PMID: 25581204.
28. Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., Борисенко Д.В., Нохрин А.В., Шукевич Д.Л. Искусственное кровообращение без использования компонентов донорской крови при операции на сердце у ребенка весом 8 кг: клинический случай. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018; 20 (2): 62–67. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-63-67.

Поступила 29.09.2021
 Принята 24.03.2022