

МИНИСТРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК –616.127-002:616-089:616.12:616-053.3

ХОДЖИЕВ БАХРИДДИН ФАРХОДЖОНОВИЧ

**Кардиоплегическая защита миокарда при открытых
операциях на сердце у детей**

5A510203

«ДЕТСКАЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ-РЕАНИМАТОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

к.м.н. Тохиров Ш.М.

Ташкент-2015год

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день, подавляющее большинство врожденных пороков сердца считаются операбельными, как следствие совершенствования техники ИК и применение кардиopleгии при хирургической коррекции врожденных пороков сердца позволило достичь впечатляющих результатов. Тем не менее, статистика указывает на то, что защита миокарда у детей первого года жизни является субоптимальной, оставляя обширное поле для исследования. В мировой литературе представлено впечатляющее количество экспериментальных исследований по стратегии защиты «незрелого миокарда». Однако, редко кто из исследователей занимается последовательным внедрением в клиническую практику обнадеживающих результатов, полученных в эксперименте, чем и вызван очевидный недостаток работ по оценке эффективности защиты миокарда при хирургическом лечении ВПС.

Нами было проведено исследование у 59 (1-14 лет) детей с врожденными пороками сердца (ВПС) оперированных в кардиохирургическом отделении клиники ТашПМИ. Дети были разделены на 2 группы: 1- (30) контрольная группу составили дети, которым была проведена кардиopleгическая защита кристаллоидным раствором Стенфордского университета; во 2- (29) группу вошли дети, которым была проведена защита миокарда раствором DelNido (США). Были проведены исследования гемодинамики (ЭхоКГ), (АД систолическое, АД диастолическое, ЧСС), сатурация кислорода (SpO₂) пульсоксиметрией, кислотно-щелочное состояние (КЩС), влияние кардиopleгических растворов на восстановление сердечного ритма.

По ходу исследования разработана методика проведения гиперосмолярной кардиopleгии раствором DelNido, имеющая преимущество перед раствором Стенфордского Университета. Брадиаритмия не встречалась в исследуемой группе (2), в то время как в 1-

группе эта патология отмечалась у 10% больных и в период восстановления сердечной деятельности в исследуемой группе (2) дефибриляция по требованию проводилась в два раза меньше. Сердечная недостаточность в позднем послеоперационном периоде наблюдалась в 75% меньше, чем в контрольной группе. Комплексная оценка гемодинамики, сатурации кислорода и КЩС при используемых вариантах кардиопротекции определила эффективность раствора DelNido и позитивность восстановления коронарного кровообращения.

ABSTRACT

To date, the vast majority of congenital heart disease are considered operable, as a result of technical development and application of extracorporeal circulation and cardioplegia in the surgical correction of congenital heart defects possible to achieve impressive results. However, statistics indicate that the myocardial protection of children first year of life is sub-optimal, leaving a vast field for research. In the world literature presented an impressive number of experimental studies on the defense strategy "immature myocardium." However, hardly anyone of the researchers involved in the serial implementation in the clinical practice of the encouraging results obtained in the experiment, and this is caused by the obvious lack of work on the evaluation of the effectiveness of myocardial protection during surgical treatment of CHD.

We studied 59 (1-14 years old) children with congenital heart disease (CHD) operated in the cardiac surgery department of the clinic TashPMI. The children were divided into 2 groups: 1 (30), the control group consisted of children who underwent cardioplegic protection crystalloid solution at Stanford University; in 2 (29) group consisted of children who underwent myocardial protection solution DelNido (USA). There have been studies of hemodynamics (echocardiography), (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart

rate), oxygen saturation (SpO₂) Pulse Oximeter acid-base status (KHS), the effect of cardioplegic solutions to restore the heart rhythm.

In the course of research the technique of cardioplegia solution hyperosmolar DelNido, has an advantage over a solution of Stanford University. Bradyarrhythmia not found in the study group (2), while in group 1 this pathology was observed in 10% of patients during cardiac resuscitation in the study group (2) was carried out at the request of defibrillation half. Heart failure in the late postoperative period was observed in 75% less than the control group. Comprehensive assessment of hemodynamics, oxygen saturation, and acid-base balance in the use cases to determine the effectiveness of the solution cardioprotection DelNido and positive recovery of coronary circulation.

АННОТАЦИЯ

Бугунги кунда тугма юрак нуксонларининг аксариятининг сунъий конайлан иш ва кардио плегия усули да жаррохлик йули билан тузатиб булади.

Шунга карамай статистика курсатадики,

эрта ёшли болаларда миокард химояси субоптимальлигининг хисобга олган холда изланиш учун кенг майдон мавжуд. Вояга етмаган миокард химояси стратегияси буйича дунё адабиётларида куплаб экспериментал изланишлар такдим этилган. Аммо какмдан кам изланувчилар тажрибада олинган ишонтирувчи натижаларни клиник амалиётда тикдим этиш билан шугулланган. Шу туфайли юрак тугма нуксонларининг жаррохлик йули билан давосида миокардининг самарали химояси буйича изланишларнинг этишмовчилиги мавжудлиги сезилади.

Биз томонимиздан 59 (1-14 ёшгача) ЮТН билан ТошПТИда жаррохлик амалиёти оширилган болаларда изланиш олиб борилди. Болалар икки гуруҳга булинди: 1 контрол гуруҳни 30 бола Стенфорд университетининг кристаллоид эритмаси билан амалга оширилган

кардиоплегия ташкил этди, 2 гурухга DelNido эритмаси (АКШ) билан амалага оширилган миокард химоясидаги 29 бола кирди. Гемодинамика (ЭхоКГ, систолик КБ, диастолик КБ, ЮУТ), кислород сатурацияси (StO₂), кислота ишкор мувозанати, кардиоплегик эритмаларнинг юрак ритмининг тикланишига таъсир этиши буйича изланишлар олиб борилди.

Изланишлар давомида, Стенфорд университетининг эритмасидан афзаллигига эга булган DelNido гиперосмоляр эритмасини куллаш усули ишлаб чиқарилди. Урганилган гурухда (2) брадиаритмия учратилмади, аммо 1 гурухда ушбу патология 10% беморларда кузатилди. 2 гурухда дефибриляция утказиш эҳтиёжи икки мартаба камайди. Кечги операциядан кейинги даврда юрак етишмовчилиги контрол гурухга нисбатан 75% камрок кузатилди. Гемодинамика, кислород сатурацияси, КИМ комплекс бахоси ва коронар кон айланувининг позитивлиги кулланилган кардиопротекция вариантларида DelNido эритмасининг самаралигини аниқлади.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященной 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан. («Народное слово» 6.12.2014г).....	9
1.2. Кардиохирургические операции у детей.....	13
1.3. История развития методов защиты микарда.....	16
1.4. Кардиоплегия в кардиоанестезиологии.....	19
Выводы к главе I	35
ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика больных.....	37
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Методика выполнения операции и защиты миокарда.....	50
Выводы к главе II	53
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ	54
3.1. Методика кардиоплегии.....	54
3.2. Сравнительная оценка клинического применения кардиопле- гических растворов (Стендфордский и DelNido).....	59
Выводы к главе III	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
ВЫВОДЫ	75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76
ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАБОТЫ	77
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	78

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК - атриовентрикулярный канал;
- АДср- среднее артериальное давление;
- АЛА - атрезия легочной артерии;
- АТФ - аденозинтрифосфат;
- ВОПЖ - выводной отдел правого желудочка;
- ВПВ - верхняя полая вена;
- ВПС - врожденные пороки сердца;
- ГТФ - гуанидинтрифосфат;
- ДМА - декомпенсированный метаболический ацидоз;
- ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки;
- ДМПП - дефект межпредсердной перегородки;
- ДОС от ПЖ - двойное отхождение сосудов от правого желудочка;
- ИК - искусственное кровообращение;
- КА - коронарная артерия;
- КМЦ- кардиомиоцит;
- КС - коронарный синус;
- КЩС - кислотно-щелочное состояние;
- КЭО₂ - коэффициент экстракции кислорода;
- ЛА - легочная артерия;
- ЛЖ - левый желудочек;
- МК - митральный клапан;
- ОАП - открытый артериальный проток;
- ОАС - общий артериальный ствол;
- ООАВК - общий открытый атриовентрикулярный канал;
- ООО - открытое овальное окно;
- ОПС - общепериферическое сопротивление;
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии;

ОСН - острая сердечная недостаточность;
ПЖ - правый желудочек;
РК - радикальная коррекция;
ТМС - транспозиция магистральных сосудов;
ТК - трикуспидальный клапан;
ФХКП - фармакоологовая кардиоплегия;
ЧОАВК - частично открытый атриовентрикулярный канал;
ЭКГ - электрокардиография;
ЭХО-КГ - эхокардиография;
НТК - от англ. «Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate» — гистидин-триптофан-кетоглутарат;
FiO₂ - содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси;
pCO₂ - парциальное давление углекислого газа в крови;
pO₂ - парциальное давление кислорода в крови;
SatO₂ - насыщение крови кислородом.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. На сегодняшний день, подавляющее большинство врожденных пороков сердца считаются операбельными [36, 79]. Совершенствование техники ИК и применение кардиоплегии при хирургической коррекции врожденных пороков сердца позволило достичь впечатляющих результатов. Тем не менее, статистика указывает на то, что защита миокарда у новорожденных и детей первого года жизни является субоптимальной, оставляя обширное поле для исследования. В первую очередь, на это указывает большая летальность по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. С одной стороны, достижения нужно искать, анализируя богатый опыт взрослой кардиохирургии. Но, с другой стороны, фундаментальные исследования структуры, функции, метаболизма неонатального миокарда указывают на то, что экстраполировать тактику защиты «взрослого» миокарда на миокард ребенка не всегда возможно [59, 69, 79, 131, 151].

Врожденные пороки сердца практически всегда ведут к патофизиологическим изменениям во всем организме в целом. В эксперименте, было показано, что у нормального «детского» миокарда устойчивость к гипоксии и ишемии выше, по сравнению с «взрослым» миокардом [59, 79, 151]. Тем не менее, в клинической практике «незрелый миокард» оказывается более чувствительным к этим повреждающим факторам во время хирургического лечения аномалий сердца [64, 72, 79, 136]. Практически всегда это результат негативного влияния на миокард той патофизиологической ситуации, которая складывается в организме ребенка при том или ином пороке сердца. К тому же, возможна значительная разница в энергетическом резерве миокарда у разных пациентов, не взирая на исходное клиническое состояние. Например, уровень АТФ может быть снижен на 50% даже в неповрежденном детском

миокарде [148]. Подобные метаболические изменения тем более ожидаемы в случае ВПС, когда организм находится под влиянием гипоксии [36, 79].

В мировой литературе представлено впечатляющее количество экспериментальных исследований по стратегии защиты «незрелого миокарда» [71, 116, 122, 131, 148, 151]. Однако, редко кто из исследователей занимается последовательным внедрением в клиническую практику обнадеживающих результатов, полученных в эксперименте, чем и вызван очевидный недостаток работ по оценке эффективности защиты миокарда при хирургическом лечении ВПС [66]. Скорее всего, это, в первую очередь, связано с отсутствием в клинической практике методики комплексной оценки эффективности защиты миокарда. Очевидным является и тот факт, что весь арсенал разработанных методов кардиopleгии для детской кардиохирургии нуждается в систематизации, с точки зрения определения значения каждой методики при хирургической коррекции того или иного врожденного порока сердца.

Комплексное наблюдение за гемодинамикой, анализ метаболизма миокарда и организма в целом на основных этапах оперативного вмешательства, ультраструктурное исследование сердечной мышцы позволит выявить наиболее информативные показатели для оценки эффективности защиты «незрелого миокарда». Кроме того, анализ полученных данных позволит определить место фармакоологической кристаллоидной кардиopleгии в современной хирургии ВПС.

Исходя из этого, были определены цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования: Уменьшение постперфузионных миокардиальных осложнений при кардиохирургических операциях у детей.

Задачи исследования:

1. Разработать методику проведения гиперосмолярной кардиopleгии раствором «DelNido»

2. Провести комплексную оценку гемодинамики, сатурации кислорода и КЩС при используемых вариантах кардиопротекции.

3. Оценить эффективность защиты миокарда различными видами кристаллоидной кардиopleгии у детей.

Научная новизна. При радикальной коррекции ВПС у детей была произведена комплексная оценка клинических параметров гемодинамики, сатурации кислорода и КЩС адекватности защиты миокарда на этапах операционного и послеоперационного периодов. Изучены основные параметры гомеостаза при применении стандартного и современного кардиopleгических растворов. Будут даны характеристики показателей в сравнительном аспекте, что позволит расценить рациональность применения раствора «DelNido».

Практическая значимость: В результате проведенных исследований было выявлено, какой наиболее эффективный препарат явился рациональным для защиты миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений у детей при радикальной коррекции ВПС. Отметилось, что гиперосмолярный раствор внутриклеточного типа- «DelNido» обеспечивает относительную сохранность ультраструктуры миокарда, а так же имеет клинические преимущества по наименьшей частоте встречаемости признаков послеоперационной ишемии миокарда по сравнению с раствором Стенфордского университета.

Структура диссертации: Работа изложена на 94 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы с изложением результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 13 таблицами.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященной 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан. («Народное слово» 6.12.2014г)

Мне предоставляет огромное удовольствие приветствовать всех вас в этом великолепном зале и выразить чувства глубоко уважения к вам и вашему лицу всему нашему народу, поздравить с 22-й годовщиной принятия Конституции Республики Узбекистан.

Основные положения, принципы и цели, заложенные в нашем Основном Законе, явились сутью и содержанием созданной в стране полноценной эффективно действующей законодательной и правовой базы, а также глубоко продуманной долгосрочной программы реформирования и либерализации нашего общества, кардинальных структурных преобразований и модернизации страны, признанной сегодня в мире как «узбекская модель» развития.

Исключительно важное значение имело то, что в свое время мы полностью отказались от неприемлимых для нас различных форм так называемой «шоковой терапии», которая предлагалась всем нам, бывшим советским республикам, броситься в бурный водоворот рыночной экономики, надеясь на ее саморегулирование, при этом без каких-то глубоко продуманных программ и учета исторических, национальных и традиционных особенностей каждой отдельной республики. В этом случае трудно было бы предсказать наше будущее.

Все это еще и еще раз подтверждает правильность принятой нами в этот непростой период нашей вчерашней истории собственной «узбекской модели» перехода от тоталитарной, командно-

административной, распределительной системы с доминирующей единой идеологией к строительству нового для нас демократического государства со свободной рыночной экономикой, формированию в стране гражданского общества.

Сегодня верность избранной нами модели, основанной на пяти известных принципах, находит свое подтверждение в первую очередь в рубежах, на которые за короткий по историческим меркам период мы вышли в демократизации и либерализации политической, экономической и гуманитарной сфер нашего общества, в устойчивых темпах развития экономики, растущих уровне и качестве жизни населения.

Отмечая настоятельное требование времени, мы должны отдавать себе отчет в том, что сделанное нами за истекший период – это только начало, это только часть длительного и трудного пути, который мы избрали для себя – войти в число современных, развитых демократических стран, обеспечить своему народу, будущим поколениям достойный уровень и качество жизни, высокий авторитет и в международном сообществе.

Исходя из этого, ровно четыре года назад в ноябре 2010 года на совместном заседании палат Олий Мажлиса была принята Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирования гражданского общества в стране, рассчитанная на длительный период.

Завершается 2014 год, который был объявлен в нашей стране Годом здорового ребенка. Думаю, будет уместным коротко остановиться на принятой в этой связи общенациональной программе, направленной на достижение такой благородной цели, как воспитание здорового поколения, и имеющей для всех нас, всего нашего народа глубокий практический смысл и значение.

Необходимо заметить, что в рамках выполнения Государственной программы были разработаны проекты 3 законов, нацеленные на дальнейшее совершенствование нормативно-правовой базы воспитания

физически здорового и гармонично развитого поколения.

Наряде с этим было принято постановление Президента Республики Узбекистан «О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матери, детей и подростков в Узбекистане за период 2014-2018 годы», реализация которой будет служить формированию наших детей физически и духовно зрелыми личностями, поднимет на новый, еще более высокий уровень государственную молодежную политику в целом.

Исходя из жизненной истины, что здоровый ребенок – это, прежде всего, плод здоровой и дружной семьи, в течение года была осуществлена широкомасштабная работа по формированию в семье атмосферы любви и уважения, укреплению ее экономических и духовных основ, поддержке молодых семей, охране материнства и детства, созданию необходимых условий для самореализации и облегчения повседневного труда женщин.

Учитывая, что создание здоровых и прочных семей укрепляет фундамент здорового будущего, проведена значительная работа по обеспечению полного добрачного медицинского осмотра лиц, вступающих в брак, предотвращению на основе этого наследственных и врожденных заболеваний.

В частности, поликлиники, осуществляющие медицинский осмотр будущих новобрачных, оснащены современным лечебным и диагностическим оборудованием. В рамках проекта «Здоровая мать – здоровый ребенок» проведен медицинский осмотр свыше 13 миллионов 600 тысяч женщин и детей. В результате были оздоровлены 2 миллиона 8 тысяч женщин и 2 миллиона 500 тысяч детей, что стало важным шагом в этом направлении.

Для решения задач Года здорового ребенка большое значение имело дальнейшее укрепление материально-технической базы и кадрового потенциала медицинских учреждений. В этих целях в 137 медицинских

учреждениях, в частности, многопрофильных детских медицинских центрах Андижанской, Бухарской, Кашкадарьинской, Ташкентской областей, Андижанском родильном комплексе, детском санатории в Ташкенте, детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института, была проведена работа по строительству, реконструкции и оснащению почти 410 миллиардов сумов.

Кроме того, за счет кредитных и грантовых средств зарубежных финансовых институтов в объеме 28 миллионов 500 тысяч долларов современным лечебным оборудованием оснащены районные медицинские объединения, Республиканский специализированный центр кардиологии, онкологические клиники, областные больницы.

В настоящее время в ведущих клиниках и медицинских центрах нашей страны проводятся уникальные операции на основе самых передовых технологий.

Пользуясь случаем, мы должны выразить благодарность нашим высококвалифицированным хирургам и специалистам, проводящих столь сложные, требующие огромного профессионализма и таланта операции, а также не жалеть сил и средств на создание для них всех необходимых условий и возможностей.

В целях профилактики инфекционных заболеваний среди детей этого года в национальный календарь прививок внесена вакцинация против ротавирусной инфекции, которую прошли уже 300 тысяч детей. В решении такой важной задачи как предотвращение рождения детей-инвалидов, следует особо отметить значение эффективно действующих во всех регионах страны скрининг-центров. Только в нынешнем году благодаря своевременному лечению, более 20 тысяч детей из группы риска родились здоровыми.

Нетрудно представить, сколько радости и счастья родителям и семье, нашему обществу в целом приносит то, что в результате осуществляемой нами работы в этом направлении, затраченных средств, задействованных

сил и возможностей на свет появляются тысячи и тысячи здоровых младенцев, которые растут крепкими и сильными.

В связи с этим считаю своим долгом выразить искреннюю признательность всем самоотверженным медицинским работникам, посвятившим себя такому благородному делу, как формирование здорового ребенка, здорового поколения.

Следует также особо отметить нашу работу, направленную на освоение самого передового, новейшего медицинского оборудования и технологий, внедрения эффективных методов диагностики и лечения, дальнейшее развитие плодотворного сотрудничества в этой области в зарубежных партнерами.

Ярким подтверждением этого служит то, что между правительством Республики Узбекистан и Фондом экономического сотрудничества Республики Корея подписано кредитное соглашение о строительстве и оснащении в Ташкенте специализированной многопрофильной детской клиники высшего – четвертого уровня. Этот уникальный медицинский центр, на строительство которого предусмотрено направить порядка 103 миллиона долларов, намечено сдать в эксплуатацию в 2017 году.

Завершая свое выступление, обращаясь к вам, мои дорогие, присутствующие в этом прекрасном зале, и в вашем лице ко всем соотечественникам, хочу сказать, что никто и никогда не сможет свернуть с избранного пути наш народ, который опирается на испытанные временем вечные ценности, живет с верой в свои силы. Мы обязательно достигнем своих высоких целей и намеченных рубежей.[1,2]

1.2. Кардиохирургические операции у детей.

С целью рассмотрения основной задачи настоящей диссертационной работы, было бы необходимо информировать о существующих на сегодняшний день ВПС у детей, т.к. они различные по анатомическим

дефектам и развивающиеся осложнения требуют целенаправленных хирургических коррекций, во многом отличающиеся друг от друга.

Врожденные пороки сердца (ВПС) – возникающие внутриутробно анатомические дефекты сердца и/или его сосудов. Предложено несколько классификаций врожденных пороков сердца, общим для которых является принцип подразделения пороков по их влиянию на гемодинамику. Наиболее обобщающая систематизация пороков характеризуется объединением их в следующие 4 группы, в основном по влиянию на легочный кровоток:

I. Пороки с неизменным легочным кровотоком: аномалии расположения сердца, аномалии дуги аорты, ее коарктация взрослого типа, стеноз аорты, атрезия аортального клапана; недостаточность клапана легочного ствола; митральные стеноз, атрезия и недостаточность клапана; трехпредсердное сердце, пороки венечных артерий и проводящей системы сердца.

II. Пороки с гиперволемией малого круга кровообращения: 1) не сопровождающиеся ранним цианозом — открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, синдром Лютамбаше, аортолегочный свищ, коарктация аорты детского типа; 2) сопровождающиеся цианозом — трикуспидальная атрезия с большим дефектом межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток с выраженной легочной гипертензией и током крови из легочного ствола в аорту.

III. Пороки с гиповолемией малого круга кровообращения: 1) не сопровождающиеся цианозом — изолированный стеноз легочного ствола; 2) сопровождающиеся цианозом—триада, тетрада и пентада Фалло, трикуспидальная атрезия с сужением легочного ствола или малым дефектом межжелудочковой перегородки, аномалия Эбштейна (смещение створок трикуспидального клапана вправый желудочек), гипоплазия правого желудочка.

IV. Комбинированные пороки с нарушением взаимоотношений между различными отделами сердца и крупными сосудами: транспозиция аорты и легочного ствола (полная и корригированная), их отхождение *от* одного из желудочков, синдром Тауссиг — Бинга. Общий артериальный ствол, трехкамерное сердце с единым желудочком и др.

Приведенное подразделение пороков имеет практическое значение для их клинической и особенно рентгенологической диагностики, т. к. отсутствие или наличие изменений гемодинамики в малом круге кровообращения и их характер позволяют отнести порок к одной из групп I—III или предположить пороки IV группы, для диагностики которых необходима, как правило, ангиокардиография. Некоторые врожденные пороки сердца (особенно IV группы) встречаются весьма редко и только у детей. Лечение ВПС в большинстве случаев оперативное. С этой целью используются различные методики сохранности организма и кровообращение должно быть изменено без поступления крови в полости сердца. Данная проблема достаточно огромна и позиционность ее весьма многогранна.

Одной из наиболее необходимых мероприятий при коррекции ВПС (синие пороки) является методика искусственного кровообращения (аппаратное). Оборудование и техника искусственного кровообращения (ИК) в настоящее время усовершенствованы, поэтому в условиях специализированного стационара риск от применения метода стал чрезвычайно низким.

Стандартное ИК предусматривает проведение перфузии с объемными скоростями от 1,8 до 2,4 л/(мин·м²) под умеренной гипотермией (26°—30° С) и гемодилюцией (гематокрит 25—30%, гемоглобин не ниже 80 г/л).

Для газообмена применяют пенопленочные оксигенаторы многократного использования, одноразовые пузырьковые либо мембранные оксигенаторы. Применение одноразовых оксигенаторов не

только существенно упрощает процедуру ИК, но и предупреждает ряд осложнений. Заполнение аппаратов проводится стандартным набором растворов.

Если гематокрит у больного менее 35%, то вместо глюкозы в аппарат заливают 500 мл консервированной крови, в которую добавляют 25 мг гепарина, 800 мг хлорида кальция и 300 мг сульфата магния. При наличии у больного признаков почечной недостаточности вместо глюкозы вводят 10% раствор маннитола. Введение глюкозы следует исключить при выраженной сердечной недостаточности. При выполнении операции в условиях ИК у детей АИК заполняют 500 мл цельной крови, 500 мл раствора Рингера—Локка, 7,5 мл/кг 10% раствора маннитола. В цельную кровь вводят гепарин, кальция хлорид, натрия гидрокарбонат.

Для проведения ИК в качестве магистралей используют трубки из поливинилхлорида. Необходимо стремиться к соблюдению одинаковых размеров используемых канюль у больных с одной и той же массой тела. У взрослых больных для артериальной магистрали используют трубки диаметром 3/8 дюйма, для венозной магистрали— 3/8 дюйма, а для коронарных отсосов—1/4 дюйма. У детей и для артерии, и для вены используют трубки диаметром 3/8 дюйма. У новорожденных для всех линий просвет магистрали составляет 1/4 дюйма.

Отдельный резервуар обычно используется для сбора крови из полости сердца и перикарда. Эта кровь фильтруется через фильтры с диаметром пор 15 мк. Фильтрация внутрисердечного возврата важна для исключения попадания материальных частиц в АИК. Оксигенатор должен располагаться на 50 см ниже сердца оперируемого. Методика подключения АИК к магистралям носит стандартный характер. Сначала канюлируют аорту. Эту канюлю подключают к артериальной магистрали, эвакуируют воздух. Затем канюлируют полые вены и подсоединяют венозную магистраль, также стараясь не допустить попадания в нее воздуха.

1.3. История развития методов защиты миокарда.

Под термином «кардиоплегия» подразумевается искусственная остановка сердечной деятельности, вызванная любым способом, увеличивающим устойчивость миокарда к ишемии [27]. Основной задачей кардиоплегии является электромеханическая остановка сердца, снижение и стабилизация уровня клеточного обмена, а так же вымывание продуктов метаболизма во время основного этапа операции [5, 27].

Впервые термин «кардиоплегия» был применен в середине 50-х годов группой исследователей во главе с W.C. Seal у и W.G. Young в США при разработке раствора для остановки сердца [21]. Первым шагом в истории кардиоплегии было использование гипотермии для защиты миокарда при операциях на открытом сердце. В период с 1950 по 1956 г. W. Bigelow с коллегами в Канаде, F.J. Levis с коллегами в Чикаго, группа H. Swan в Денвере, R. Brock и D. Ross в Лондоне приобрели достаточный клинический опыт применения тотальной гипотермии [5].

Первыми, кто реализовал потенциальную возможность остановки сердца повышенными дозами ионов калия, были исследователи из Великобритании во главе с D.G. Melrose (1955). Они предложили первый гиперкалиевый кардиоплегический раствор, однако применяемые высокие дозы цитрата калия приводили к миокардиальному некрозу [5].

Неудачный первый опыт кардиоплегии привел к развитию различных модификаций метода коронарной перфузии. Теоретически перфузия коронарных артерий оксигенированной кровью должна была обеспечить полноценную защиту миокарда. Однако на практике метод имел много недостатков, среди которых были технические трудности, риск различных осложнений, а главное - в значительном числе случаев наблюдались очаговые некрозы миокарда с развитием острой сердечной недостаточности. Тем не менее, модификации этого метода совместно с усовершенствованием хирургической техники позволили снизить

госпитальную летальность до 17%. Однако при выполнении двух- и трехклапанной коррекции она составляла почти 32% [22]. Естественно, такие результаты побуждали к поиску более эффективных методов защиты. В 60-70-х годах применяли метод локальной холодовой кардиopleгии, предложенный W. Bigelow и N. Shumway [21], Принцип его основан на снижении потребности в кислороде в условиях гипотермии. Одновременно с пережатием аорты в полость перикарда вливали охлажденный физиологический раствор. В дальнейшем объём жидкости в перикардиальной полости поддерживали непрерывным орошением сердца холодным физиологическим раствором со скоростью около 100 мл/мин. Избыток жидкости постоянно удаляли наружу. Таким образом, температура миокарда поддерживалась на уровне от 14 до 24°C.

В период с 1961 по 1972 г. интенсивные исследования в кардиологических центрах Германии, проводимые Holsher, Bretshnider и Kirsch с коллегами, которые работали с различными химическими добавками к кардиopleгическим растворам, позволили разработать ряд кристаллоидных растворов и методики их использования для обеспечения наиболее безопасной остановки сердца. Один из них - кардиopleгический раствор внутриклеточного типа с повышенной буферной емкостью - НТК (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate) раствор или «Кустодиол», который успешно используется многими хирургическими центрами.

Возрождение калиевой кардиopleгии в сочетании с гипотермией произошло в 1973 г. после сообщения W.A. Gay и P.A. Ebert об эффективности ее клинического использования [81]. В 1976 г. D.J. Hearse с коллегами создали новый (внеклеточный) раствор - раствор госпиталя Святого Томаса, который наряду с раствором «Кустодиол» также нашел широкое применение в хирургии сердца [5].

В 1978 г. Gerald Buckberg и его группа в Лос-Анджелесе сообщили об уменьшении повреждения миокарда при использовании смеси кардиopleгических растворов с кровью, в которых было сбалансировано

содержание кальция, калия и определены оптимальные параметры рН и осмолярности. Они же предложили использовать такие добавки, как аспарат и глутамат, для «поддержания» энергетически истощенного миокарда во время кардиоплегии. Эти исследователи оценили различные модификации кровяной кардиоплегии: методики введения, дополнительные компоненты, различные способы индукции и реперфузии - и в результате предложили методику интегрированной защиты миокарда при длительных периодах пережатия аорты [37, 52].

В 1978 г. в Торонто Solorzano с коллегами привлекли внимание общественности тем, что ввели методику ретроградной перфузии через коронарный синус. Хотя эта методика была описана ещё V. Gott и соавт. в 1957 г., она долгое время не использовалась [22]. Menasche с коллегами в Париже также представили результаты большого опыта использования ретроградной перфузии и подчеркнули её особое значение при операциях на аортальном клапане [119].

Используя методику ретроградного введения кардиоплегического раствора и нормотермическое искусственное кровообращение, Panos и Lichtenstein с коллегами в 1989 г. начали экспериментировать с постоянной тепловой кровяной кардиоплегией [112, 113]. Несмотря на технические сложности, эта методика принята во многих центрах.

В нашей стране с конца 60-х годов так же велись работы по изучению различных способов защиты миокарда при операциях на открытом сердце. Большой вклад в практику использования фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии внесли специалисты НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, работавшие под руководством профессора Г. И. Цукермана (А.И. Малашенков, В.Т. Гаприндашвили, Д.О. Фаминский, Р.М. Муратов, А.В. Чижов). Они разработали и в 1977 г. впервые в стране внедрили в практику новокаиносодержащий кардиоплегический раствор, а также варианты кристаллоидной калиевой кардиоплегии, используемые и в настоящее время. Предложены эффективные способы применения

кальциевых блокаторов, экзогенного фосфокреатина, разработаны принципы тепловой кардиоплегической реперфузии при ФХКП.

Таким образом, на сегодняшний день описано множество способов кардиopleгии, но наиболее признанными и широко используемыми в мировой практике являются: фармакохолодовая кристаллоидная кардиopleгия (внутриклеточными и внеклеточными растворами) и кровяная кардиopleгия (холодовая или тепловая).

1.4. Кардиopleгия в кардиоанестезиологии

Основы интраоперационной защиты «незрелого миокарда».

Иностранцами исследователями принято деление миокарда на «зрелый», то есть «взрослый», и «незрелый», то есть «детский». Это вовсе не означает, что «детский» миокард является функционально незрелым. Под термином «незрелый миокард» подразумеваются, в первую очередь, биохимические и ультраструктурные особенности «детского» миокарда, которые отличают его от «взрослого» миокарда [79]. В мировой литературе достаточно широко и авторитетно представлено мнение о том, что «незрелый миокард» должен быть более устойчив к воздействию ишемии и гипоксии, по сравнению с «взрослым» миокардом [50, 77, 130]. Об этом говорят данные фундаментальных биохимических и физиологических исследований: большие запасы гликогена, способствующие поддержанию анаэробного метаболизма, высокий уровень АТФ, более эффективная утилизация аминокислот [77, 92, 130].

Однако данные о большей устойчивости «незрелого миокарда» к ишемии получены, в основном, в эксперименте [36, 79]. В то время как, «незрелый миокард» в условиях врожденного порока сердца еще до операции находится под влиянием таких неблагоприятных факторов, как ацидоз, гипоксемия, гипертрофия, перегрузки камер сердца объемом и/или давлением [36, 79].

Поэтому многие авторы указывают на необходимость при разработке стратегии интраоперационной защиты миокарда, и в эксперименте, исследовать не «нормальный» миокард, который не встретить в популяции больных детей, а уже так называемый «поврежденный» миокард (в англоязычной литературе такие сердца определяют прилагательным «stressed», что в дословном переводе означает «напряженный»), то есть подвергнутый влиянию гипоксии, потому что такой миокард менее устойчив к ишемии и более чувствителен к изменениям в тактике защиты миокарда [59, 64, 79, 72].

Основными вопросами, которые обсуждаются в рамках проблемы интраоперационной защиты миокарда при хирургическом лечении ВПС остаются: содержание кальция и магния в кардиоплегическом растворе, способы введения раствора и определение показаний к применению кровяной и кристаллоидной кардиopleгии.

Роль кальция и магния в кардиоплегических растворах, используемых у пациентов детского возраста. Общеизвестным является тот факт, что от концентрации кальция зависит клеточное повреждение во время ишемии и реперфузии [52, 59, 90, 142]. A.R. Castaneda (1994) с соавторами, J. Hammon (1995) считают, что «незрелый миокард» более восприимчив к Ca^{2+} -индуцированному клеточному повреждению, потому что в таком миокарде снижена способность саркоплазматического ретикулума к связыванию ионов кальция [59, 79]. В то время как, кардиоплегические растворы с низким содержанием кальция доказали свою эффективность при защите миокарда у взрослых больных, концентрация кальция в растворах, используемых у новорожденных и младенцев все ещё обсуждается [52, 59, 71, 79].

K.S. Voiling с соавторами (1996) в эксперименте на здоровых сердцах новорожденных поросят показали эффективность растворов, как с низким, так и с нормальным содержанием кальция [48]. При исследовании «поврежденного» миокарда получены иные результаты. По данным М.

Kronon с коллегами (1997), гипокальциевые растворы способствуют восстановлению миокарда после гипоксии и реперфузии и предохраняют от повреждения эндотелий сосудов [103]. Эти же авторы при защите миокарда, подвергнутого влиянию гипоксии, раствором с нормальным содержанием кальция отметили выраженное повреждение клеток, которое привело к снижению сократительной способности миокарда в раннем постперфузионном периоде [103].

В клинических условиях на концентрацию кальция в кардиоплегическом растворе оказывают влияние многие факторы: рН, гемодилюция, температура, уровень калия и, как наиболее важный фактор, уровень кальция в перфузате [36]. Вот почему, «незрелый миокард» находится под угрозой повышения или снижения концентрации кальция в кардиоплегическом растворе, по сравнению с ожидаемым уровнем, что увеличивает риск развития Са²⁺-индуцированного повреждения. Любое резкое увеличение содержания кальция имеет очень большое значение для «незрелого миокарда», по сравнению с «взрослым» миокардом, из-за ограниченной его способности справиться с кальциевой перегрузкой [41, 59,90]. Это остается весьма актуальным вопросом, так как многие хирурги продолжают использовать растворы с нормальным содержанием кальция [36,79]. Добавление магния, который ингибирует вход кальция в клетку, может разрешить эту проблему, предотвратив повреждение от высоких концентраций кальция в растворе для кардиopleгии. Уровень магния снижается за время пережатия аорты, что ведет к нарушению различных Mg²⁺-зависимых клеточных реакций, в первую очередь, к развитию нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде [58, 103, 110, 120, 134]. Восстановление внеклеточного магния посредством добавления его в кардиоплегический раствор снижает частоту развития послеоперационных аритмий и улучшает защиту миокарда несколькими способами [58, 85, 103, ПО, 120, 134]. Можно предположить, что наиболее важный из них - способность магния контролировать как вход кальция в клетку, так и его

высвобождение из мембраны сарколеммы, где кальций находится в связанном состоянии [85, 103, ПО, 120]. Контроль над потоками кальция не дает разобщить окислительное фосфорилирование в митохондриях, тем самым поддерживая продукцию АТФ. Вход кальция в клетку ограничен после снятия зажима с аорты, потому что магний предотвращает вход ионов натрия в клетку, которые и меняются на ионы кальция во время реперфузии [36]. Кроме этого дополнительное количество магния способствует развитию асистолии при более низком содержании калия [52]. Это важно, потому что высокая концентрация калия может напрямую вызвать повреждение клеток эндотелия, равно как и увеличить вход кальция в эндотелиальные клетки и миоциты [36].

K.S. Boiling (1996), M. Kronon (1997) с соавторами, целенаправленно изучая значение соотношения кальция и магния в кардиоплегическом растворе показали, что гипокальциевый кардиоплегический раствор без магния обеспечивает адекватную защиту «поврежденного» миокарда [41, 103]. Тем не менее, M. Kronon с коллегами подчеркивают, что преимущества обогащения раствора магнием проявились в случае применения кардиоплегического раствора с нормальным содержанием кальция [103]. Добавление магния в раствор, по их данным, привело к полному восстановлению сократительной способности миокарда, в отличие от нормокальциевого раствора без магния, где отмечалось выраженное поражение кардиомиоцитов [45]. Таким образом, исследования D.J. Hearse (1978), S. Lareau (1995), M. Kronon (1997), J.D. McCully (1997) с соавторами указывают на то, что магний способен компенсировать вредное влияние высоких концентраций кальция на пораженное гипоксией сердце, однако специфика взаимоотношений этих ионов такова, что добавление магния в гипокальциевые растворы не является обязательным условием адекватной защиты миокарда [85, 103, 110, 120].

Для того, чтобы ответить на вопрос необходимо ли действительно

обогащение гипокальциевых растворов ионами магния или они сами по себе могут обеспечить достаточную защиту миокарда, М. Kronon (1999) с соавторами провели исследование, в котором животные были подвергнуты одновременно влиянию как ишемии, так и гипоксии [104]. Оказалось, что в этих условиях ни гипокальциевый раствор без ионов магния, ни раствор с нормальным содержанием ионов кальция, обогащенный магнием не обеспечили адекватной защиты миокарда. Однако добавление ионов магния в гипокальциевый раствор привело к полному восстановлению сократительной функции миокарда.

Необходимо подчеркнуть, что излишнее снижение уровня кальция в кардиоплегическом растворе так же нежелательно и даже потенциально опасно, хотя этого можно избежать, если концентрация кальция составляет не менее 100 ммоль/л, однако нужно учитывать, что при концентрации кальция менее 50 ммоль/л может развиваться феномен кальциевого парадокса [38,52,84,110,142].

Введение кардиоплегического раствора при выполнении операций у пациентов с ВПС. Безусловно, для того, чтобы кардиopleгия была эффективной, раствор должен быть доставлен до всех участков миокарда. При выраженной окклюзии коронарных артерий, в частности при ИБС, адекватной защиты миокарда можно добиться с помощью ретроградной инфузии раствора через коронарный синус [37, 40, 52]. По данным М. Kronon с соавторами (2002), в подавляющем большинстве случаев у детей антеградное введение позволяет добиться адекватного распределения раствора в миокарде [106]. Тем не менее, при коррекции ВПС либо в случае выраженной аортальной недостаточности, либо когда частое антеградное введение раствора невозможно (например, при анатомической коррекции ТМС), ретроградный способ подачи кардиоплегического раствора играет незаменимую роль [79].

Кроме того, ретроградную кардиopleгию можно использовать у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда, с

выраженной гипертрофией, так как R.N. Gates (1993), B.S. Allen (1995), G.D. Buckberg (1995) с соавторами показали, что подобный способ инфузии раствора позволяет добиться адекватной перфузии межжелудочковой перегородки и субэндокардиальных зон миокарда, в первую очередь страдающих от ишемии у таких больных [40, 52, 73]. A.R. Castaneda (1994) с коллегами и J. Hammon (1995) обращают внимание на то, что, по сравнению с взрослыми больными, оптимальная защита миокарда правого желудочка у детей при коррекции ВПС играет большую роль из-за осложнений в постоперационном периоде, связанных с легочной гипертензией, гипертрофией миокарда ПЖ и, в конце концов, с хирургическим вмешательством на выводном отделе правого желудочка [59, 79]. M.T. Partington (1989), R.N. Gates (1993), B.S. Allen (1995) с соавторами придерживаются мнения, что при коррекции ВПС хирургу не стоит использовать ретроградный способ подачи раствора как единственный, так как обеспечить адекватную перфузию свободной стенки правого желудочка через коронарный синус не всегда возможно [40, 74, 124].

Именно поэтому, M. Kronon с соавторами (2002) считают, что «терминальную» кардиоплегию нужно всегда проводить антеградно, чтобы компенсировать возможную погрешность защиты миокарда правого желудочка при проведении ретроградной кардиоплегии [106].

Чаще всего антеградная кардиоплегия проводится без измерения давления в контуре [36]. У младенцев многие хирурги предпочитают вводить кардиоплегический раствор шприцем вручную или капельно с помощью специальной системы [79]. Хотя возможность измерить давление, с которым подается кардиоплегия существует, на сегодняшний день нет однозначного мнения об оптимальных его значениях, особенно у детей первых месяцев жизни [36]. K. Sawatari (1991), A.R. Castaneda (1994), G.D. Buckberg (1995) констатируют, что высокое давление введения кардиоплегического раствора — дополнительный повреждающий фактор,

тем более для измененного в результате ишемии миокарда, но, в то же самое время, определения этого «высокого давления» не существует [52, 59, 133]. Общепризнанным являются три положения: (1) давление не должно быть высоким, но достаточным для адекватного распределения раствора в миокарде, (2) давление при ретроградной перфузии не должно превышать 40 мм рт. ст. (3) давление выше 40 мм рт.ст. при проведении кардиopleгии у новорожденных является избыточным [22, 52].

Необходимо подчеркнуть, что давление введения кардиopleгического раствора имеет наибольшее клиническое значение при необходимости повторного введения раствора, потому что высокое давление будет с каждой инфузией усиливать миокардиальный отек, который затруднит восстановление сократительной способности миокарда в постперфузионном периоде [36].

Кровяная кардиopleгия. Большинство исследований, посвященных кровяной кардиopleгии направлены на определение параметров ее индукции и реперфузии миокарда после снятия зажима с аорты [38, 39, 54, 105].

У взрослых больных короткая инфузия теплого раствора в течение 5 минут при индукции кровяной кардиopleгии используется, как способ активного восстановления энергетически истощенного миокарда перед пережатием аорты [52, 81]. Нормотермия (37°C) является оптимальной для восстановления клеточного повреждения, а обогащение аминокислотами, в частности аспарагином и глутамином, увеличивает эффективность утилизации кислорода, что в конечном итоге улучшает восстановление функции миокарда [52, 97]. Этот «дополнительный» кислород идет на восполнение резерва макроэргических соединений, тем самым, повышая толерантность миокарда к ишемии [36]. Именно поэтому, некоторые авторы рекомендуют использовать теплый кровяной раствор для индукции кардиopleгии, по крайней мере, у тех взрослых больных, миокард которых поражен в результате выраженной ишемии, а гемодинамика отличается

нестабильностью [52, 81].

P. Mia и G.D. Buckberg (1990, 1991), J. Kirklin и B. Barratt-Boyes (1993), J. Hammon (1995), отталкиваясь от того, что у детей отсутствует поражение коронарных артерий и миокард не подвергается ишемии, а значит и субстратному истощению до операции, считают, что применение тепловой индукции и обогащение кардиоплегического раствора аминокислотами является необязательным [49, 78, 92, 100]. Действительно, B.S. Allen с соавторами (2001) в эксперименте показали, что для неизмененного «незрелого миокарда» температура раствора, применяемого для индукции кардиopleгии не имеет значения, то есть и тепловая и холодовая кровяная кардиopleгия обеспечивают адекватную защиту миокарда [36]. Однако, в целом ряде исследований было показано, что, хотя «незрелый миокард» и не подвержен влиянию ишемии, но патофизиологические сдвиги, развивающиеся в организме ребенка из-за наличия врожденного порока сердца, также ведут к субстратному и энергетическому истощению миокарда [47,53,71,88,136].

G.D. Buckberg с соавторами (1995), замечая, что, в отличие от «взрослого» миокарда, где потребление кислорода вырастает пятикратно во время тепловой индукции, в незрелом миокарде не происходит достоверного увеличения экстракции кислорода по сравнению с исходными данными, предполагают, что добавление аминокислот не ведет напрямую к увеличению метаболической активности незрелого миокарда [52].

Очевидно, что этот факт лишний раз подтверждает концепцию, выдвинутую K. Ihnken с соавторами (1995), которая заключается в том, что повреждение миокарда в результате ишемии отличается от такового при гипоксии [88]. Во время ишемии происходит истощение запасов АТФ, что ведет к потере ионных градиентов на мембране клетки [52]. H.M. Nanafy (1994), G.D. Buckberg (1995) с соавторами, считают, что тепловая индукция позволяет клетке генерировать значительное количество АТФ, давая тем

самым возможным способом восстановить поток ионов через клеточную мембрану, а значит и градиенты ионов, чем и объясняется увеличение потребления кислорода в ишемизированном миокарде взрослых больных во время тепловой индукции кардиopleгии [52, 81].

K.S. Boiling с соавторами (1997) показали, что в эксперименте при моделировании острой гипоксии доставляемый миокарду кислород все же поддерживает достаточный уровень АТФ в клетке для того, чтобы обеспечить ионные градиенты на мембране клетки [46, 47]. Клетка не нуждается в восстановлении ионных градиентов, следовательно, увеличения потребления кислорода не происходит. Скорее всего, аминокислоты участвуют в защите незрелого миокарда не через механизм увеличения продукции энергии, наверное, поэтому A.R. Castaneda (1994), G.D. Buckberg (1995), M. Reed (1996) с соавторами не обнаружили активного включения аминокислот в цикл Кребса, хотя указывают на лучшую защиту миокарда при добавлении аминокислот в кардиopleгический раствор [52, 59, 129].

Анализируя результаты защиты миокарда у взрослых больных, G. Buckberg и его группа заметили, что объем пораженного миокарда за время пережатия аорты зависит не столько от продолжительности ишемии, сколько от метода реперфузии [39, 52, 70]. Реперфузионным повреждением называют функциональные, метаболические и структурные изменения, которые возникают в результате восстановления адекватного кровотока после периода временной ишемии [52, 70, 97]. Развитие такого повреждения принципиально возможно, практически, в любом случае после хирургического лечения ВПС, так как этап внутрисердечной коррекции невозможен без пережатия аорты для обеспечения «сухого» операционного поля.

D. Follette с соавторами (1981) были первыми, кто показал, что можно избежать постишемического реперфузионного поражения, если традиционно используемую после снятия зажима с аорты реперфузию

миокарда обычной кровью заменить на инфузию теплого кровяного кардиоплегического раствора [70]. Используя эту методику, К.Н. Теoh с соавторами (1986), J. Kirklin и В. Barrat-Boyes (1993), обнаружили, что реперфузия миокарда теплым кровяным кардиоплегическим раствором улучшает метаболическое и функциональное восстановление миокарда, что позволило снизить летальность в группе взрослых больных, подвергнутых оперативному вмешательству на «открытом» сердце [54, 97, 141]. Тем не менее, подобная техника реперфузии практически не используется у детей из-за широко распространенного убеждения в том, что «детский» миокард более толерантен к ишемии [59, 78, 92]. Возможно подобное суждение справедливо в отношении неизмененного миокарда, что же касается «незрелого миокарда», подвергнутого влиянию гипоксии, то клинические и экспериментальные исследования доказали даже большую чувствительность такого сердца к ишемии, по сравнению с «взрослым» миокардом [47, 59, 64, 78, 136].

М. Kronon с соавторами (2000) в эксперименте на новорожденных поросятах, подвергнутых остановке сердца на 70 мин, показали, что наилучшее функциональное восстановление миокарда в постышемическом периоде было выявлено при инфузии так называемого «терминального» раствора обогащенного аминокислотами (аспарагиновой и глутаминовой) [105]. Напротив, D. Follette с коллегами (1981) и некоторые другие исследователи наблюдали у взрослых больных лучшее восстановление сократительной способности миокарда после реперфузии раствором без добавления аминокислот [52, 70, 141]. Подобная повышенная чувствительность к хирургической ишемии, продемонстрированная на модели острой гипоксии «незрелого миокарда» подтверждается наблюдениями на детях с «синими» ВПС и модели хронической гипоксии на животных [59, 64, 71, 80, 136]. Тем более что, D. Taggart с соавторами (1997) показали, что дети при хирургическом лечении аномалий сердца более предрасположены к развитию реперфузионного поражения, чем

взрослые [139]. Этим, видимо, и объясняется, что R. Chaturverdi с коллегами (1998) описали дисфункцию миокарда ЛЖ после пластики ДМЖП с применением фармакохолодовой кристаллоидной кардиopleгии [62]. Именно поэтому некоторые авторы рекомендуют использовать реперфузию обогащенным раствором у всех детей независимо от ВПС [36].

Таким образом, поскольку большинство исследований «незрелого миокарда» ограничиваются экспериментом и данные их противоречивы, то трудно определить насколько необходимо использование тепловой индукции кардиopleгии и реперфузии обогащенным раствором при лечении ВПС.

В тоже время нельзя не упомянуть об общепризнанных преимуществах кровяной кардиopleгии перед кристаллоидной:

1. Теплая индукция кровяного кардиopleгического раствора восстанавливает поврежденный миокард, тем самым повышая устойчивость его к последующей ишемии [52];
2. Во время повторных введений с кровью миокарду доставляются кислород и субстраты, которые способствуют поддержанию метаболизма клетки и восстановлению истощенных запасов макроэргических соединений [52];
3. В конце концов, сердце после хронической гипоксии более предрасположено к развитию реперфузионного поражения, а использование тепловой кровяной реперфузии позволяет сократить степень этого поражения [36].

Поскольку в клинической практике часто «незрелый миокард» находится в условиях хронической гипоксии и/или гипертрофии и вполне может подвергаться ишемии, особенно в условиях повышенной нагрузки, можно предположить, что применение кровяной кардиopleгии предпочтительно у детей с исходно сниженной насосной функцией сердца, гипертрофией миокарда или дилатацией полостей сердца [36].

Кристаллоидная кардиоплегия. В первую очередь нужно отметить, что подавляющее большинство исследований в области защиты миокарда детей первого года жизни посвящены кровяной кардиоплегии, причем лишь небольшая часть из них представляет собой клинические работы. Господствует мнение, что кровяная кардиоплегия оптимальнее кристаллоидной при защите «незрелого миокарда», хотя вышеуказанные преимущества кровяной кардиоплегии при защите миокарда детей во время коррекции ВПС являются, в основном, результатом экспериментальных исследований [52, 59].

Внеклеточные растворы. В иностранной литературе, особенно в работах американских авторов, под термином кристаллоидная кардиоплегия по умолчанию чаще всего подразумевается защита миокарда с помощью внеклеточных растворов типа раствора «Госпиталя Святого Томаса». Внутриклеточные растворы для защиты миокарда выделяют из группы кристаллоидных растворов из-за особой методики их применения и называют раствором Бретшнайдера или НТК-раствор, или раствор «Кустодиол» (Custodiol®), фирмы «Kohler Chemie», Германия).

Несмотря на то, что кровяная кардиоплегия, особенно в США, преобладает при защите миокарда взрослых больных во время операций на открытом сердце, фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия все же широко распространена при защите миокарда у детей старшего возраста при коррекции ВПС, тем более что четких преимуществ той или иной методики именно у данной возрастной группы не было выявлено [52, 59, 72]. Что касается «незрелого миокарда», то K.S. Boiling с соавторами (1997) в эксперименте показали, что и кровяная, и кристаллоидная кардиоплегия внеклеточными растворами оказались одинаково эффективны [47]. Тем не менее, когда животные были подвергнуты гипоксии, то результаты оказались иными. Кровяная кардиоплегия не только предотвратила возможное повреждение миокарда, но и способствовала восстановлению повреждения, вызванного гипоксией и

последующей реоксигенацией, что в итоге привело к полному восстановлению сократительной функции миокарда.

Кристаллоидная кардиopleгия, напротив, оказалась неадекватна при защите «измененного» миокарда, что выразилось в его послеоперационной дисфункции [36]. Тем не менее, в клинической практике кристаллоидная кардиopleгия успешно используется во время операций с предполагаемым временем пережатия аорты менее 60 мин [79].

Основным, преимуществом; кардиopleгических растворов внеклеточного типа считают то обстоятельство, что они легко и быстро приходят в равновесие с тканью миокарда;

Отрицательной стороной растворов внеклеточного типа является их большая подверженность, вымыванию за счет некоронарного коллатерального кровотока.

Несмотря на всю неоднозначность представленных данных есть позиции, которые признают большинство авторов. Системная гипотермия в сочетании с периодическими реинфузиями кардиopleгического раствора через каждые 10-20 минут позволяет практически исключить влияние некоронарного кровотока на температуру миокарда. Причем повторять инфузии нужно не в случае появления электромеханической активности, так как не видимая невооруженным глазом электрическая активность миокарда может привести к замедленному восстановлению сердечной деятельности после снятия зажима с аорты. Повторные инфузии кардиopleгического раствора позволяют решить сразу несколько задач [52, 59]:

1. подавить электрическую активность миокарда, тем самым, поддерживая остановку сердца;
2. восстановить желаемый уровень гипотермии;
3. нейтрализовать развивающийся ацидоз;
4. удалить метаболиты, поддерживающие анаэробный метаболизм;
5. предотвратить отек за счет гиперосмолярности раствора.

Внутриклеточные растворы для кардиоплегии. Отдельно стоит упомянуть о НТК-растворе, который был предложен еще в начале 70-х годов Н.Ж. Bretschneider с соавторами. До сих пор его применяют, в основном, для консервации органов при трансплантации. Для защиты миокарда эта методика используется только в некоторых странах, хотя эффективность растворов, имитирующих внутриклеточную концентрацию ионов, для защиты миокарда доказана в экспериментальных и клинических исследованиях [87, 99, 107, 132].

Кроме того, доказано включение в метаболизм клетки всех компонентов раствора и их роль во временной консервации сердца на время пережатия аорты [18]. Однократное введение 20 мл/кг Стенфордского раствора больному позволяет хирургу пережимать аорту до 40 минут. Стенфордский раствор содержит (Глюкоза 5%-500мл; Сода 4%-13мл, KCl 15%-6,5мл; MgSO₄ 25 % 5гр; Лидокаин 1%-6,5мл; Маннит 15%-10мл). состав раствора DelNidoSolution США (Рефортан -500мл; KCl 4%-20мл; Сода 4%-13мл; Маннит 15%-10мл лидокаин 1%-6,5,Магний 25%-5, глюкоза 40%-2,5мл). Остановка электромеханической активности сердца происходит за счет нейтрализации вне- и внутриклеточной концентрации ионов натрия, нейтрализации калиевого градиента и вымывания ионов кальция [22].

Del Nido с соавторами (1985) отметили, что высокая буферная емкость кристаллоидного раствора, сравнимая с емкостью кровяного раствора, эффективно сохраняет уровень АТФ, улучшает восстановление сердечной деятельности после снятия зажима с аорты [65]. Альфа-кетоглутарат поддерживает энергоснабжение клетки в анаэробных условиях путем фосфорилирования АДФ при декарбоксилировании а-кетоглутарата в митохондриях [18]. В результате окислительного декарбоксилирования а-кетоглутарат превращается в сукцинил-КоА, который участвует в синтезе гуанин-дифосфата, в последующем восстанавливающегося до ГТФ и АТФ [33,98]. Триптофан стабилизирует мембраны клеток, преобразуется в

ацетил-КоА без промежуточного образования пирувата в условиях гипотермии [67, 159]. Маннитол уменьшает миокардиальный отек и снижает количество свободных радикалов кислорода [107].

Таким образом основными преимуществами Стенфордского раствора перед другими растворами являются:

1. Однократное введение раствора обеспечивает защиту миокарда на период до 30 минут [5];
2. Возможность введения дополнительных кардиопротекторов из-за низкой осмолярности [51, 83];
3. Увеличение продолжительности безопасного периода пережатия аорты за счет эффекта «временной консервации» [8];
4. Создание благоприятных условий в период реперфузии за счет кальциевой разгрузки клеток и активных метаболитов, входящих в раствор [19,20].

Основные проблемы при применении этого раствора могут быть связаны с развитием дефицита кальция, однако, корректировать уровень кальция достаточно легко, при этом не допустимо вводить препараты кальция до реперфузии или во время её, так как велик риск развития кальциевой перегрузки клеток с необратимым их повреждением [27].

В немногочисленных клинических исследованиях показано эффективное применение антеградной и ретроградной холодной (4-8 °С) кардиopleгии Стенфордским раствором для защиты миокарда при длительных (60-120 мин) периодах пережатия аорты во время АКШ, протезирования восходящего отдела аорты, многоклапанном протезировании [4, 18, 57, 132].

Что касается применения раствора DelNido для защиты миокарда детей первого года жизни, то таких данных в доступной литературе не обнаружено.

Выводы к главе I

Достаточно разительные перемены произошли в кардиоанестезии за последние 10 лет, ознаменовавшиеся внедрением многофункциональных аппаратов и устройств, разработками современных методов анестезии, кардиopleгии, совершенными методами ИК, гемооксигенации. Все это позволило выделить новые механизмы этиопатологических сдвигов, происходящих у детей при ВПС в периоперационном периоде, составить новые революционные программы диагностики и лечения.

Анализ существующей литературы по проблемам ВПС у детей достаточно обширен, многогранен и обстоятелен. Однако рассматривая отдельно взятые компоненты периоперационного обслуживания кардиохирургических операций, необходимо отметить достаточно разнообразные взгляды исследователей на целый ряд имеющихся вопросов. Если одни работы оповещают о конкретно взятых элементах, входящих в кардиоанестезиологическое обеспечение (ИК, кардиopleгия), то в отдельно взятые исследования более конкретно рассматривают методики ИК, анестезию, оксигенацию, кардиopleгию.

Каждый из указанных элементов кардиоанестезии имеет определенные участки влияния и нивелирования гомеостаза, среди которых нельзя отрицать позитивность общих их влияний. Наиболее малоизученным элементом остается кардиopleгия, история развития которого стала возможной при использовании аппарата ИК. Роль кардиopleгии, в полноценном обеспечении защиты миокарда от стрессовых воздействий травматизации тканей сердца, достаточна велика. На сегодняшний день существуют разнообразные методы кардиopleгии, среди которых на первое место выступают рецепты самого кардиopleгического раствора, когда исследователи пересчитывают дозировки входящих в него ингредиентов (Ca, Mg) для отдельно рассматриваемых операций. Именно поэтому различные авторы

подразделяют миокард на «зрелый» и «незрелый», что зависит от кальциевой нагрузки и несомненно применение данного раствора ограничивается. Роль магния в составе кардиоплегического раствора рассматривается как одно из позитивных решений в путях снижения частоты развития аритмий, контролирование влияния избытка кальция на входе в клетку миокарда. Если одни авторы определяют преимущество гипокальциевого кардиоплегического раствора, то в ряде работ ратуют за нормальное содержание данного электролита. Хотя часть исследований считают, что снижение уровня кальция может привести к феномену «кальциевого каркаса».

Во многих работах рассматривается эффективность отдельно взятых растворов как «кровяная кардиopleгия»; добавление аминокислот в состав кардиоплегического раствора, или без такового; кристаллоидные растворы; внеклеточные растворы; внутриклеточные растворы; стендфордские раствор, раствор Дель-Нидо.

Современные исследования опираются на позитивность Стендфордского (Американский) раствора, на ступень выше обладающего эффективными свойствами относительно миокарда. Данный раствор и по настоящее время применяется в практике оперативного вмешательства ВПС. Однако вот уже в течении последних 3 лет, на его смену стал выдвигаться известный с 1985 г кардиопегический раствор Дель-НИДО (США). Серия положительных отзывов о свойствах и качестве кардиopleгии при применении раствора Дель-Нидо опережают его новые разработки. Однако полученные сведения относительно разрозненны и единичны, что ставит задачу продолжения исследований его влияний на миокард.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика больных.

Согласно плану исследований, сбор материала и все необходимые исследования данной работы были осуществлены на базе клиники ТашПМИ в отделении «Детской кардиоанестезии и кардиоренимации». Отделение «Детской кардиоанестезиологии и кардиоренимации» и «ОРИТ» ТашПМИ специализированы по оказанию анестезиологической и послеоперационной помощи детям с ВПС, с консультациями сотрудников указанных кафедр института. На данной базе имеется развернутая клиничко-биохимическая лаборатория и диагностическое отделение, с современным оборудованием.

Для решения поставленной цели и выполнения задач под наблюдением находились 59 детей (1-14 лет) прооперированные по поводу ВПС.

При изучении анамнестических данных, необходимых для установления этиопатологических причин, большое внимание уделялось особенностям акушерского анамнеза матерей, включающих возраст; количество беременностей, родов и сроков между ними; исход предыдущих беременностей и родов; состояние здоровья женщины во время настоящей беременности; течение настоящей беременности и применяемые акушерские пособия. Уточнялись условия и место проживания.

Клиническая картина ВПС достаточно полиморфна и переменна, что может зависеть от преморбитного состояния ребенка, воздействия инфекта, развивающихся осложнений со стороны внутренних органов, создающих дополнительные сложности в диагностике данной тяжелой

патологии. Но именно неспецифичность (гипоксия, метаболизм) поражения органов и систем организма, наблюдающиеся при хирургической агрессии ВПС, в сочетании с данными анамнеза (наличие факторов риска), клинического, лабораторного и бактериологического обследования, позволяют достаточно четко диагностировать эту патологию у детей.

Анамнестические данные пациентов включали антропометрические результаты при рождении; пол ребенка; методы кормления; состояние здоровья ребенка при рождении; срока от начала ухудшения состояния здоровья; сезонность; характер и длительность проводимого амбулаторного или стационарного лечения.

В процессе исследований было выяснено, что из общего количества обследованных (59) в 30 (50,84%) случаях были мальчики, и в 29 (49,15%) – девочки. Половая характеристика наблюдаемых больных представлена на рис. 2.1.1., из которой явствует, что наиболее поражаемой группой являются мальчики, согласующиеся с данными литературных источников [51, 64]. Из общего количества детей проживающих в сельской местности было 46 (77,96%), в городских условиях – 13 (22,03%) в удовлетворительных материально-бытовых условиях.

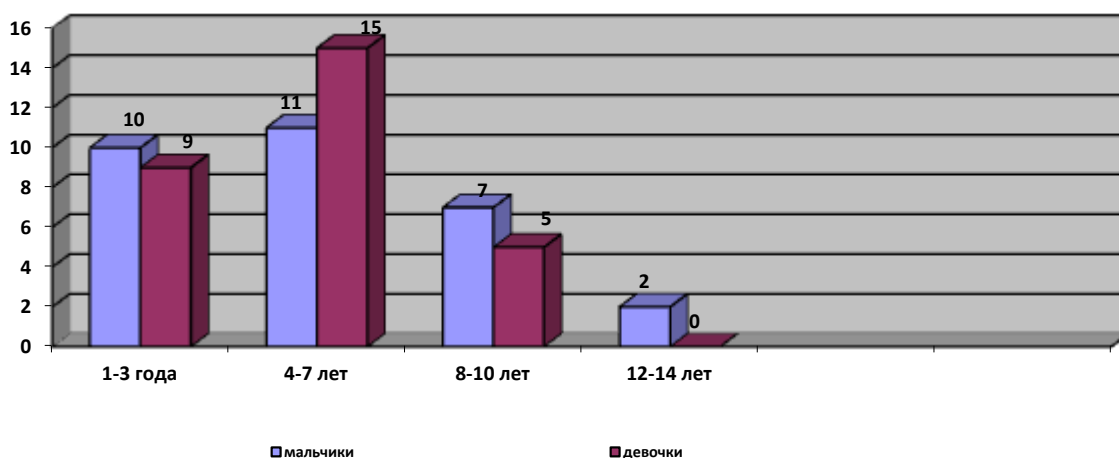


Рисунок 2.1.1. **Возрастная и половая характеристика исследуемых больных (Абс).**

Дети поступали в основном в осенне-зимний периоды (сентябрь-декабрь) года и здесь наибольший процент обращаемости отражается на мальчиках (табл. 2.1.2.), что также отражает сроки рождаемости.

Таблица 2.1.2.

Сезонная обращаемость исследуемых больных

Месяцы \ Пол	Мальчики	Девочки	Всего	%
Сентябрь	8	9	17	28,81
Октябрь	8	6	14	23,72
Ноябрь	10	6	16	27,11
Декабрь	4	8	12	20,33
Всего	30	29	59	100

Определение веса тела пациентов при поступлении, необходимого для осуществления лечебных действий, в ОРИТ выявил дефицит возрастного ценза (гипотрофия) у 44 (74,57%) больного, в то время как 15 (25,42%) детей поступили с избыточным весом (паратрофия), что определяется этиопатогенезом самой патологии.

Уточнение данного параметра является одним из условий выявления степени гипотрофии, определения уровня дефицита веса и имеет большое значение при проведении дооперационной, периоперационной и послеоперационной интенсивной терапии, расчета кардиоплегического раствора. При поступлении у 67,5% больных имело место гипотрофия 1 степени, у 15,5% - гипотрофия 2 степени, у 16% - гипотрофия 3 степени, а у 2 % детей выявлен дефицит веса более 40%, относящийся к гипотрофии 4 степени.

Согласно проведенным исследованиям, до обращения в ОРИТ, при ухудшении состояния, 16 (27,11%) детей находились на амбулаторном

лечении, у участкового педиатра, но не длительное время, в среднем составляющее $36,3 \pm 1,8$ часов.

Из детских стационаров были доставлены 13 (22,03%) пациентов, продолжительность лечения которых составила в среднем $12,3 \pm 2,6$ дней. В 19 (32,20%) случаях выявлено, что дети не получали квалифицированной медицинской помощи.

Из указанных пациентов 16 (27,11%) детей доставлены попутным транспортом, а 9 (15,25%) – поступили по линии скорой медицинской помощи.

Анализ проведенного амбулаторного лечения указывал на осуществление длительной антибактериальной и витаминотерапии, назначении седативных препаратов, а в некоторых случаях и гормонов.

Детям, поступившим из стационаров (13) проводилась инфузионная терапия на фоне антибиотиков 2 поколения цефалоспоринов, переливания плазмы, введения седативных и гормональных препаратов.

Время от начала ухудшения общего состояния детей с ВПС до поступления в ОРИТ колебалось от $6,0 \pm 0,2$ часов до $3,4 \pm 0,6$ суток.

С диагнозом ВПС в ОРИТ было доставлено всего 48 (81,35%) больных. Наибольший процент расхождения диагнозов был отмечен у детей, поступивших по направлению участковых врачей. Несвоевременная диагностика ВПС и развивающиеся проявления ПОН, у детей поступивших из стационаров, была обусловлена как объективными, так и субъективными факторами.

Рассматривая объективные трудности, следует отнести маскировку клиники ВПС фоновой перинатальной патологией, отмеченной у детей поступивших из детских стационаров. Субъективными факторами явились преморбитные состояния пациентов, слабо выраженные проявления действий инфекции.

Анализ диагностических трудностей при поступлении выявил недооценку начальных и общих симптомов, когда генерализованные

гемодинамические нарушения, выраженные проявления гипоксии и гипоксемии, акроцианоз, физическая отсталость, недоразвитость отдельных систем и органов не принимались в учет состояния как ВПС. Расхождение диагноза ВПС и ПОН, при направлении и поступлении является наиболее частой диагностической ошибкой и может достигать 68% [151, 224, 226, 233].

Наибольшее количество поступивших детей были вторыми по счету в семье (рисунок 2.1.2.).

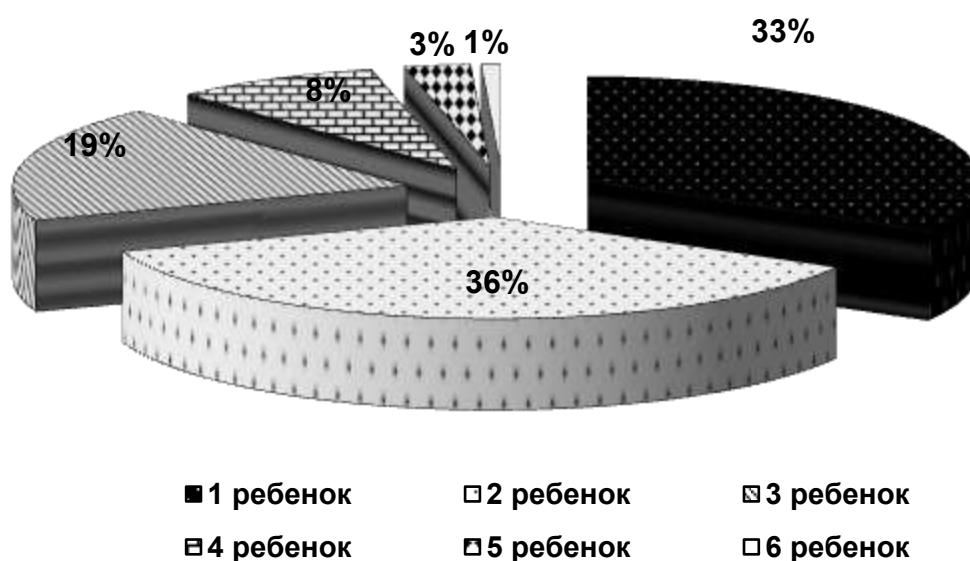


Рисунок 2.1.2. Какой ребенок по счету в семье.

Физикальные исследования легких выявило изменение, соответственно их форме поражения. Однако наиболее характерной рентгенологической картиной явилось усиление легочного рисунка с обеих сторон легочной ткани;

- средне-интенсивное неомогенное затемнение с нечетким (латеральным) контуром в верхне-медиальных отделах легочных полей;
- уплотнение междолевой плевры;
- расширение корней легких, мало или неструктурность их;
- свобода синусов.

Клинические признаки ВПС у всех обследуемых больных (59) характеризовались превалированием симптомов выраженной интоксикации, гипоксемии, ПОН. На первый план выступали явления интоксикации: резкая вялость, снижение тонуса мышц и сухожильных рефлексов, а в тяжелых случаях - вплоть до полной атонии и арефлексии.

По мере развития шокового состояния появлялись изменения цвета кожных покровов: у 54% детей они имели бледно-серый колорит, в 32% - бледно-цианотичный оттенок, в 14% - цианотично-серый цвет.

У большинства детей отмечались локальные отеки верхних и нижних конечностей, что может быть связано с гиперпродукцией эндогенной воды вследствие гиперкатаболизма, наблюдающееся при тяжелых эндогенных интоксикациях [34, 36] и нарушениях функций почек.

Исходное состояние сопровождалось изменением температуры тела: субфебрильная температура отмечена у 84,0% больных, фебрильная у 12,5% и гектическая у 3,5%.

У всех больных выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые варьировали от умеренной тахикардии до тахикардии с регистрацией пульса 180 ударов в 1 минуту, снижением показателей АД менее 50/30 мм.рт.ст.

Таблица 2.1.3

Установленный диагноз при обращении пациентов (абс)

Патология ВПС	Кол-во пациентов	%
ДМЖП	37	62,71
Тетрада Фалло	3	5,08
ДМЖП ОАВК	3	5,08
ДМПП	14	23,72
ДМЖП ОАП	2	3,38
Всего	59	100%

Характерным признаком ВПС являлись показатели ЭхоКГ, когда у обследованных больных детей отмечалось: левоправый сброс, дилатация полости и некоторая гипертрофия свободной стенки правого желудочка, дилатация правого предсердия и ствола легочной артерии. Уменьшение полости левого желудочка отмечалось 5%. Выбухание межжелудочковой и межпредсердной перегородок в сторону левых камер в 4%. Дилатация полости правого предсердия. Частота сердечных сокращений в среднем от 90 до 124/мин.

ЭхоКГ: $V=4\text{м/с}\pm 2$, $dp=60\pm 8$, $\text{ДдЛЖ} = 29,3\pm 2$ мм, $\text{ДсЛЖ} = 11,0\pm 2,5$ мм, $\text{ДдПЖ} = 53,6\pm 2,2$ мм, $\text{ДсПЖ} = 48,0 \pm 2,3$ мм, $\text{Дла} = 28\pm 2$ мм, $\text{Ууд ЛЖ} = 27,2\pm 3,1$ мел, $\text{МОК}=3,2$ л, $\text{СИ}= 2,6$ л/мин. м^2 , $\text{ФВЛЖ} = 60\pm 4$;

У исследуемых больных в 36,5% случаев отмечалось увеличение печени на 3-7 см, у 21% - увеличение селезенки на 2-4 см.

Тяжелым осложнением ВПС является геморрагический синдром. Нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови полиэтиологичны, развивающиеся как в сторону усиления, так и уменьшения гемостатического потенциала. Среди них следует выделить непосредственное влияние токсинов и ферментов бактерий на гемостаз, уменьшение синтеза свертывающих и противосвертывающих компонентов системы. Ведущим патофизиологическим звеном является диссеминированное внутрисосудистое свертывание [71,80,123], активация которого определяется суммой этих патологических факторов. В наших наблюдениях у 17 детей (31,48%) отмечены проявления геморрагического синдрома, у 9 (16,6%) из которых его проявления были в легкой форме.

Все обследуемые дети разделены на группы, соответственно тяжести течения заболевания (табл.2.1.4), исходящие из степени сердечно-сосудистой недостаточности.

Группы обследованных детей (абс).

№	Контингент обследованных детей	Число детей	
		Абсолютные числа.	%
1	1 степени	6	10,16
2	II степени	39	66,10
3	III степени	14	23,74
	Всего	59	100

У данных больных отмечалась характерная клиника: потеря массы тела, снижение тургора кожных покровов, олигоурия, гемоконцентрация, снижение концентрации плазменного натрия менее 130 ммоль/л.

Общее состояние больных при поступлении выражалась в проявлениях интоксикационного синдрома в виде вялости, срыгивания, рвоты, диареи, снижение аппетита, снижении массы тела, субфебрилитете, гипертермии. Клиническими проявлениями симптомов ВПС явились гемодинамические и органические нарушения.

Отмечена централизация кровообращения с повышенными значениями артериовенозного давления, сочетающиеся с цианотичной бледностью кожных покровов, до мраморности, резко выраженным цианозом, холодностью конечностей.

Неврологические нарушения проявлялись в виде спутанности сознания, загруженности, коллаптоидными проявлениями. Органические нарушения выявлены были в виде дыхательных расстройств с характерным частым и поверхностным дыханием, участием вспомогательной мускулатуры верхнего пояса и грудной клетки, раздуванием крыльев носа. При этом отмечалось беспокойство ребенка с двигательным возбуждением, частой смене положения в постели. Аускультативно выслушивалось затрудненное дыхание с массой

разнокалиберных крепитирующих хрипов, плохой слышимостью дыхания в нижних отделах.

Гемодинамические проявления характеризовались нормальным или незначительно повышенным артериовенозным давлением, сниженным пульсовым давлением, частым пульсом. Тоны сердца в основном были приглушенными с систолическим шумом на верхушке сердца. Развивающиеся гемодинамические и органические нарушения выражались также в нарушениях функции почек и печени.

В наших наблюдениях социально-бытовые условия жизни обследованных пациентов отмечены как удовлетворительные. Воздействию профессиональным вредностям матери не подвергались, вредных привычек не имели. Среди матерей проживающих в селе было 26 (44,06%), а в городе – 33 (55,93%).

Проведенные исследования возрастного ценза матерей определяют следующие градации: от 19 до 25 летнего возраста матерей было 26 (44,06%); от 26 до 34 лет – 25 (42,37%); от 35 лет и старше – 8 (13,55%).

Известно, что в возрастные периоды моложе 20 и старше 35 лет значительно возрастает риск перинатальной патологии рожденного ребенка [10, 15, 17].

Анализ подсчета количества беременностей выявил следующее: общее количество первородящих матерей было 33%, а повторнородящих – 77% по всем группам. Частота повторнородящих матерей встречалась достоверно чаще в группе детей с тяжелым и крайне-тяжелым течением ВПС, чем в группах условно-здоровых пациентов и компенсированной форме патологии.

2.2. Методы исследования.

Обследования больных проводилось в динамике на 1, 3, 5 сутки, что соответствовало началу ВКН, клиническому течению и стадии патологии.

Больным проводились общеклинические и биохимические традиционные исследования:

1. Общий анализ крови, мочи, кала по общепринятой методике [78];
2. Электролиты плазмы: калий и натрий определяли на аппарате MedicalEasyBloodGas (США); кальций – ручным трилонометрическим методом [78].
3. Изменения свертывающей системы крови (ССК) определяли [78] [В.П.Балуда,1982] по данным времени свертывания крови – Ли-Уайт (ВСК), тромботесту, ретракции кровяного сгустка (РКС), толерантности к гепарину (ТГ), фибринолитической активности лейкоцитов (ФАЛ), протромбиновому индексу (ПТИ).
4. Биуретовым методом определяли уровень общего белка сыворотки крови [78];
5. Изучение параметров центральной гемодинамики, проводили методом В.А. Короткова [88]: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (АД сист), диастолическое (АД диаст), с математическим расчетом среднединамического (АД ср. дин.) артериального давлений.
6. Объем циркулирующей крови (ОЦК) рассчитывали [112] по венозному гематокриту с применением табличных значений весовой части ОЦК. Рассчитывали: а) фактическое ОЦК (ФОЦК) делением веса тела на весовую часть ОЦК; б) должное ОЦК (ДОЦК) делением должного веса на весовую часть ОЦК; в) дефицит ОЦК определяли вычитанием должного ОЦК из фактического.
7. Объем циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ) вычисляли умножением ОЦК на показатель гематокрита и делением результата на 100 [112].
8. Объем циркулирующей плазмы (ОЦП) высчитывали путем вычитания ОЦЭ из ОЦК [112].
9. *Центральное венозное давления (ЦВД)* – является интегральным показателем, отражающим, в частности, и изменение волемии (венозного возврата). Оно может быть измерено через любой катетер, установленной в

центральной вене. Катетер соединяется с заполненным жидкостью столбчатым манометром через тройник. Нулевая точка манометра устанавливается на уровне срединной подмышечной линии. Нормальный диапазон значений ЦВД 0-6 см вод. ст. или 4-8 мм.рт.ст. В клинике ТашПМИ ЦВД определяется с помощью специальной линии установленной в катетер Сван-Ганса. Значение отображается на мониторе.

10. *Электрокардиография (ЭКГ)*- метод определения электрических потенциалов сердца и его параметров, выдаваемые на термографическую бумагу или визуализация на монитор, которая позволяет судить о гипертрофии различных отделов сердца, патологических отклонениях электрической оси, наличии нарушений ритма и проводимости. В нашем случае определялась гипертрофия правых отделов сердца и признаки легочной гипертензии. ЭКГ проводилась на каждом этапе исследования.

11. Показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС) в артериализованной капиллярной крови выявляли на аппарате «EasyBloodGas» фирмы «Medica» (США): включающие определение водородного показателя (рН), парциального давления углекислого газа (PCO₂), стандартных бикарбонатов (SB), дефицит буферных оснований (BE), парциального давления кислорода (pO₂)

12. *Показатели кислородного статуса* определяли методом пульсоксиметрии (SatO₂) на аппаратах Nellcor и Protocol (США). Пульсовая оксиметрия является необходимым методом экспресс-контроля жизненно важных функций организма при проведении интенсивной терапии. Она определяет степень оксигенации артериальной крови (SatO₂) по отношению показателей интенсивности инфракрасной и красной составляющих, вычислять частоту сердечных сокращений, оценивать достоверность получаемых значений ЧСС и SatO₂, накапливать результаты измерений в виде трендов, сигнализировать врачу клиницисту о выходе измеряемых параметров за допустимые пределы.

13. *Рентгенография грудной клетки* - На рентгенограмме в >90% случаев

выявлялись признаки гипертрофии. Размеры сердца увеличиваются вправо. Характерным является, выдающийся легочной сегмент, расширенные легочные сосуды. Рентгенография проводилась в прямой проекции в режиме средней жесткости.

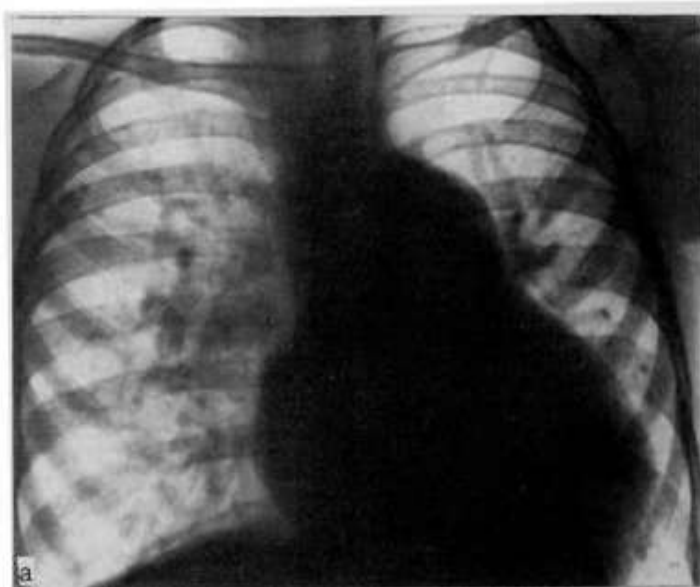


Рисунок 2.2.1. Рентгенографическая картина ДМЖП

14. Методикой неинвазивной эхокардиографии, по известным формулам, на основании полученного показателя ударного объема (УО) - на ультразвуковом аппарате «AlokaSSD-260», фирмы Hitachi (Япония) с датчиком 3.5 гц, располагаемым в четвертом межреберном промежутке по левому краю грудины определяли:

-ударный индекс (УИ – мл/м²) по формуле: $УИ = УО \text{ мл} / ПТ \text{ м}^2$ где ПТ – поверхность тела определяемая по номограмме;

-минутный объем крови (МОК) – л/мин по формуле; $МОК = УО \times ЧСС$ где ЧСС – частота сердечных сокращений;

-сердечный индекс (СИ - л/мин/ м²) по формуле: $СИ = МОК / ПТ$;

-общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС- дин.сек.см³) по формуле: $ОПСС = P_{\text{ср.}} \times 60 \times 1333 / МОК \text{ мл.}$ где $P_{\text{ср}}$

– среднее артериальное давление ($P_{\text{ср}} = АД_{\text{мин.}} + 1/3 \text{ АД}_{\text{пульсовое}}$).

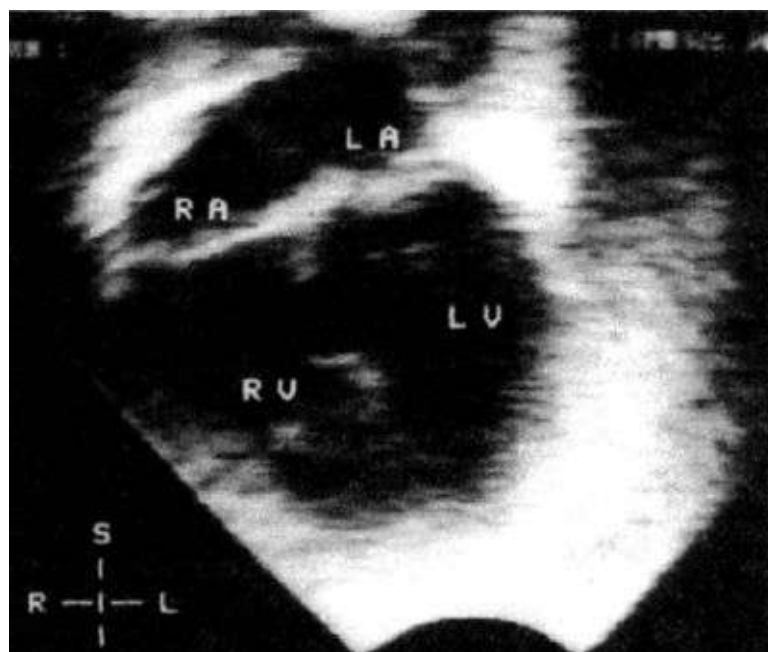


Рисунок 2.2.2. Дефект межжелудочковой перегородки на эхокардиографии

Таблица 2.2.1.

Нормативные показатели ЭхоКГ

Показатели (мм)	Нормативы						
Вес (кг)	3,2- 6,4	5,9- 9,5	8,7- 13	15-19	21-33	35-59	45-83
КДР	16-22	19-26	26-30	30-36	33-40	38-46	40-48
КСР	8-10	10-12	12-16	12-16	14-16	14-16	14-16
ЗС ЛЖ	3-4	3-5	4-6	4-6	5-7	5-7	5-9
МЖП	3-4	3-5	4-6	4-6	5-7	5-7	5-9
ПЖ	8-12	9-13	9-13	10-15	12-18	14-20	13-23
Ао	9-12	11-14	12-15	15-19	17-21	18-24	18-24
ЛП	10-15	11-17	15-2	15-23	18-23	19-28	22-33
ЛА	10-14	12-13	11-17	15-19	16-24	20-23	17-28

15. Статистическую обработку полученных результатов [51,142] проводили

на IBM с применением прикладных программ ВОЗ “Statgrap”. Определяли среднюю арифметическую величину, ее ошибку ($M \pm m$), стандартное и среднеквадратичное отклонение. Достоверность различий (P) выясняли согласно t-критериям Стьюдента, проводили коррелятивный анализ.

2.3. Методика выполнения операции и защиты миокарда.

Анестезиологическое и перфузиологическое пособие оказывалось по принятой в клинике ТашПМИ методике. Премедикация осуществлялась введением кетамина внутримышечно за 45 мин до операции.

После катетеризации периферической вены проводили назотрахеальную интубацию на фоне введения фентанила и павуллона, пункционно или открытым способом катетеризировали лучевую артерию и обе внутренние яремные вены. Для искусственной вентиляции легких применяли согретый и увлажненный 40% кислород. Поддерживающий наркоз проводили фентанилом и фторотаном. Гепаринизацию больных осуществляли из расчета 1,5-3,0 мг/кг. Для инактивации гепарина использовали раствор протамин сульфата в соотношении к введенному гепарину 1/0,6-0,8.

Для проведения ИК применялась бикавальная канюляция и кровообращение по схеме полые вены — аорта. ИК проводили с охлаждением больного до ректальной температуры 28-32⁰ на аппарате фирмы Stockert (Германия) с мембранным оксигенатором Lilliput-902 фирмы Dideco (Италия). Первичный объем заполнения оксигенатора составил 450 мл: эритромаасса - 200-250 мл, нативная плазма или раствор альбумина 10% - 100 мл, раствор гидроксиэтилкрахмала 6% - 20 мл/кг, раствор калия хлорида 7,5% - 1 мэкв/кг.

Методика выполнения кардиоплегии. После достижения системной температуры 32-34⁰С в прямой кишке выполнялся следующий протокол

кардиоплегии. На передней стенке восходящей аорты выполняли кисетный шов. В его центре проводили аортотомию с последующей канюлизацией и фиксированием кардиоплегической канюли с помощью турникета. Кардиоплегический раствор с температурой 4-6⁰С вводили в корень аорты. Раствор вводили капельно с помощью одноразовой системы для внутривенных вливаний.

Кардиоплегический раствор удаляли через устье коронарного синуса после вскрытия правого предсердия. В 2 (1,9%) случаях у 3 больных проводили кардиоплегию через коронарный синус из-за выраженной недостаточности четырехстворчатого трупального клапана в первом случае или для обеспечения равномерного распределения раствора во втором случае. При проведении ретроградной кардиоплегии раствор удаляли через аортотомию.

Кардиоплегию раствором Стенфордского Университета проводили из расчета 20 мл/кг. В 3 (2,8%) случаях, когда время пережатия аорты превышало 25-30 мин раствор вводили повторно антеградно из расчета 10 мл/кг. В операционной перед использованием в раствор добавляли 13 мл 4% раствора бикарбоната натрия на 400 мл кардиоплегического раствора, что повышает буферную емкость раствора, увеличивает осмолярность до 330-350 мОсм/л и смещает рН до 7,8-8,0. Средний объем использованного раствора на одного пациента составил 323,6 мл. (Глюкоза 5%-500мл; Сода 4%-13мл, КСl 15%-6,5мл; MgSO₄ 25 % 5гр; Лидокаин 1%-6,5мл; Маннит 15%-10мл;) Кардиоплегию внутриклеточным раствором «Дельнидо» проводили однократно поточно в течение 6-8 мин. Средний объем использованного раствора на одного пациента составил 314,1 мл. Состав раствора: DelNidoSolution США (Рефортан -500мл; КСl 4%-20мл; Сода 4%-13мл; Маннит 15%-10мл лидокаин 1%-6,5,Магний 25%-5, глюкоза 40%-2,5мл), осмолярность раствора 310 мОсм/л, рН 7,02-7,20.

Были проанализированы следующие клинические показатели: время пережатия аорты, продолжительность ИК, характер восстановления

сердечной деятельности, степень инотропной поддержки к концу операции, сократительную способность миокарда в раннем послеоперационном периоде, частота осложнений и летальность.

Продолжительность ИК и время пережатия аорты при коррекции ВПС у больных I группы составили 40,4 мин и во 2 группе – 47,7 мин соответственно.

В течение оперативного вмешательства показатели среднего артериального давления (АД_{ср}) на этапах наблюдения достоверно не различались. До начала искусственного кровообращения АД_{ср} составило 55,5 мм рт.ст., к концу операции – 54,7 мм рт.ст., а через 3 часа после операции – 58,8 мм рт.ст.

Выводы к главе II

Кардиохирургические операции при ВПС у детей имеют определенные особенности в каждом конкретном случае, однако, при осуществлении методики анестезии, ИК, кардиopleгии и инотропной поддержки, правила остаются достаточно общими, если не обращать внимания на индивидуальные особенности пациентов.

При изучении анамнестических данных было установлено, что в большинстве своем период беременности у матерей протекал с различными экстрагенитальными и генитальными патологиями, токсикозами 1 и 2 половины беременности. Особую важность приобретают изучение состояния пациентов при поступлении, когда выясняются определенные изменения антропометрических, весовых, гемодинамических, гипоксических, электрокардиографических показателей, свидетельствующие о достаточно серьезных негативных перестройках организма детей.

Установлены традиционные и специальные методы исследований, позволяющие оценить состояние изменений гомеостаза на этапах

кардиохирургических вмешательств.

Несомненным требованием к осуществлению кардиохирургического вмешательства является методика ИК, кардиоплегия и инотропная поддержка. Так как в клинике ТашПМИ разработаны методы осуществления кардиоплегии с помощью раствора Стендфордского Университета, то данный препарат оставался критериальным для пациентов сравнительной группы (1 группа), когда во 2 группе пациентам применялся раствор Дель-Нидо. Представлены рецептурные прописи обоих препаратов, отражены качество их составляющих.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

3.1. Методика кардиopleгии

Согласно плану исследований пациенты были разделены на 2 группы, сходные по половым и антропометрическим данным, когда в 1 группе (30) применялся кардиopleгический раствор Стенфордского Университета, а во 2 (29) – раствор Дель-Нидо.

План проведения радикальной операции при «синих пороках» у детей с ВПС проводился согласно принятым в клинике ТашПМИ методикам, после подготовки пациентов, регламентации полученных результатов инструментальных и клинико-лабораторных исследований, консультаций смежных специалистов дети поступали в операционную.

Таблица 3.1.1.

**Объем вводимого раствора в зависимости от массы тела
и в дальнейшем время кардиopleгии (M±m)**

Наименование	Стенфордский p-p	DelNido
Объем раствора (мл/кг)	18,8±4	18,3±3,6
Длительность кардиopleгии (мин)	40,4±3,8	47,7±2,9*
Средний объем раствора (мл)	323,6±5,4	314,1±4,8

Примечание: *-p< 0,05 уровень достоверности

С целью обстоятельного и соотносительного сбора данных план исследования включал этапность осуществления всех мероприятий.

1. этап - Во время операции.
2. этап - После окончания операции.
3. этап - В раннем послеоперационном периоде.

Радикальная хирургическая коррекция производилась под общей комбинированной анестезией в условиях аппарата искусственного кровообращения (АИК) и кардиopleгии (КП). Общая комбинированная анестезия проводилась с использованием севофлурана (0.8-2.5 об.%), фентанила (100мкг/кг), сибазона (0,5мг/кг), аркурона (0.03-0.06мг/кг). Время пережатия аорты в первой группе составила $40,4 \pm 10,8$, и во второй $47,7 \pm 14$, минут. Использовался наркозный аппарат «Fabius».

Рассматривая полученные результаты объемов вводимых растворов у детей при кардиохирургических операциях, (табл.3.1.1.) можно отметить практически одинаковое количественное их введение.

Достаточно важное значение приобретала информация о состоянии обменных процессов до начала проведения и в течении самой операции. Для полноты информативности и доказательности реализуемых мероприятий, полученные результаты были подвергнуты статистической обработке, анализ которой устанавливал важность происходящих в организме событий.

Определенное место в исследованиях, в дооперационном и периоперационном периодах занимало изучение периферической гемодинамики, уровня оксигенации. Данные показатели являлись исходными, и в свою очередь направляющими в осуществлении дальнейших методов анестезиологических пособий у детей.

Согласно полученным результатам 1 этапа проведенных исследований (табл. 3.1.2.) указанные результаты в обеих группах носили, достаточно идентичный характер, не отличались негативной результативностью относительно друг друга.

Исследования газового и электролитного состава в крови перед осуществлением методики ИК (табл. 3.1.3.) выявило рост содержания калия в обеих группах в реперфузионном периоде. Кроме того, у пациентов 2 группы (Дель-Нидо) на этом же этапе отмечен достоверный подъем уровня pCO_2 и концентрации калия и натрия на фоне снижения pH. Выраженность этих изменений снижались с увеличением длительности реперфузионного периода в обеих группах.

Таблица 3.1.2.

Исходные (1 этап) показатели периферической гемодинамики и сатурации кислорода у пациентов обеих групп.

Показатели		1 группа	2 группа
ЧСС	уд в мин	108,4±8,3	100±7,1
А/Дс	мм.рт.ст	102,1±4,4	107,6±3,7
А/Дд	мм.рт.ст	60,9±4,1	60,3±3,9
А/Дср.дин	мм.рт.ст	74,6±7,0	76,1±5,1
ЦВД	мм.вод.ст	4,7±0,3	3,6±0,2
Sat O ₂	%	96,8±1,8	96,5%±1,4

Примечание: $p < 0,05$ относительно контрольной группе

На начальном этапе реперфузионного периода при кардиopleгии раствором Дель –Нидо (2 группа) выявлено потребление миокардом ионов кальция и натрия и выход ионов кальция, а при кардиopleгии раствором Стедфордского Университета (1 группа) – только достоверное увеличение выхода ионов калия из миокарда. Эти изменения нивелировались с увеличением срока наблюдения

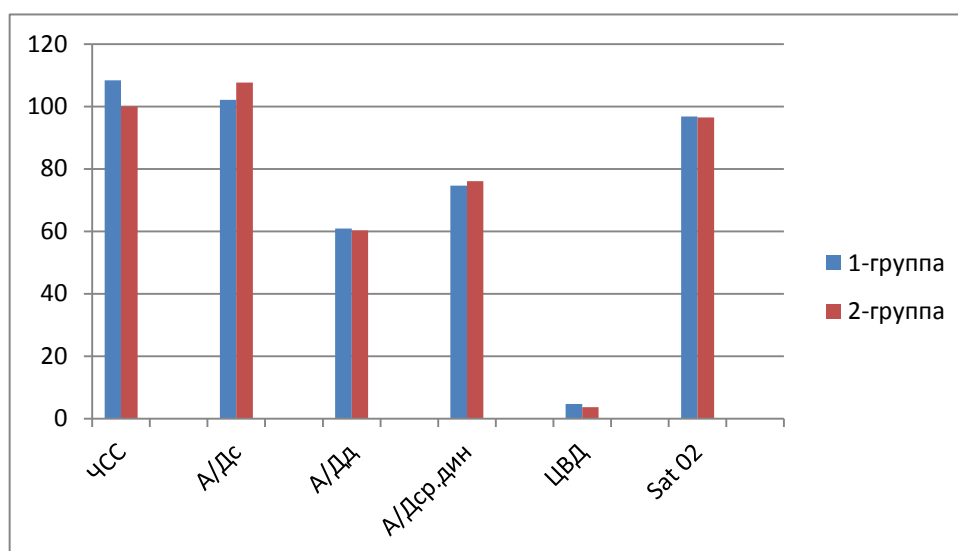


Рисунок 3.1.1. Показатели периферической гемодинамики и сатурации кислорода у пациентов обеих групп на 1 этапе

На начальном этапе реперфузионного периода отмечен достоверно высокий уровень утилизации миокардом кислорода (рис. 3.1.2.) у пациентов 1 группы, а у пациентов 2 группы отмечали более высокий выброс pCO_2 .

Таблица 3.1.3.

Динамика исходных показателей КЩС и содержания метаболитов в крови коронарного синуса ($M \pm m$).

№	Показатель	Исход	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=29)
1	pНед.	7,31±0,13	7,30±0,06
2	pCO ₂ мм.рт.ст	40,14±4,56	45,23±4,85
3	pO ₂ мм.рт.ст	124,95±10,11	119,57±9,12
4	Гематокрит об%	29,27±2,07	31,55±2,73
5	Калий ммоль/л	3,5±0,3	2,56±0,2*
6	Натрий ммоль/л	136,9±3,7	143,5±4,2
7	Кальций ммоль/л	0,76±0,08	0,70±0,06

Примечание: $p < 0,05$ относительно контрольной группе

Исследование объема коронарного кровотока свидетельствовало о высоком достоверном его уровне в начале реперфузионного периода у пациентов 2 группы

Применяемые растворы для холодной кардиopleгии существенно различаются по составу ингредиентов и представляют типичные «внеклеточные» и «внутриклеточные» кристаллоидные растворы.

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос, какой состав раствора – «внеклеточный» или «внутриклеточный» – более адекватен для кардиopleгии у детей. Оба кардиopleгических раствора, по приведенным данным, обеспечивают эффективную защиту миокарда, а их достоинства и недостатки тесно связаны с химическим составом.

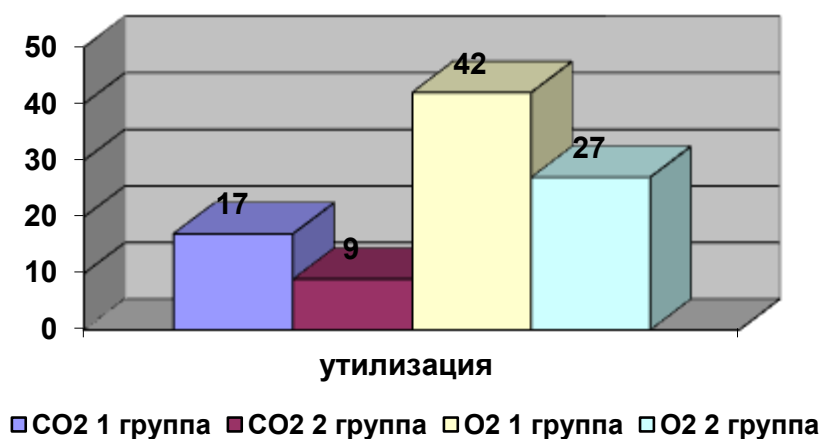


Рисунок 3.1.2. Выброс утилизация кислорода и CO₂ миокардом в реперфузионном периоде.

Приближенный к внутриклеточному ионному составу раствор Дель-Нидо (2 группа) практически не содержит ионов кальция, что позволяет предотвратить развитие кальциевого парадокса и обеспечивает более длительный кардиopleгический эффект после однократного применения при почти вдвое более низком уровне калия по сравнению с раствором Стендфордского Университета. Однако при использовании раствора Дель-Нидо необходимость достижения равновесия концентрации ионов между

раствором и внутриклеточной жидкостью требует введения больших объемов и более длительной экспозиции раствора.

За счет более высокой концентрации ионов калия (13%) раствор Стендфордского Университета обеспечивает более быструю остановку сердца через асистолию, чем раствор Дель-Нидо, что является положительным фактором. Кардиоплегический эффект раствора Стендфордского Университета усиливается за счет содержащегося в нем лидокаина, вызывающего задержку реактивации быстрых калиевых каналов кардиомиоцитов. В проведенных исследованиях, при использовании данного (1 группа) раствора чаще наблюдалось спонтанное восстановление сердечной деятельности после снятия зажима с аорты, чем при применении Дель-Нидо.

Одной из проблем, отмечаемых в проведенных исследованиях, возникающей при использовании раствора Дель-Нидо, является гемодилюция, возможная при поступлении больших объемов в контур аппарата ИК. Частично эта проблема решается обязательной бикавальной канюляцией и тщательной аспирацией раствора из области коронарного синуса.

3.2. Сравнительная оценка клинического применения кардиоплегических растворов (Стендфордский и Дель-Нидо)

Согласно плану проводимых мероприятий по применению кардиopleгии у детей при кардиохирургических операциях, кардиоплегические растворы вводились после подсоединения пациентов к ИК. В дальнейшем по мере надобности, согласно полученным сведениям о гемодинамических и КЩС результатах, введение их продолжалось.

В конце операции, по завершению основных реконструктивных кардиохирургических мероприятий, отключение пациентов от ИК, осуществления дефибрилляции введение кардиоплегических растворов

прекращалось, однако их фармакологическое действие еще продолжалось в течении $20 \pm 1,8$ мин.

Таблица 3.2.1.

Показатели периферической гемодинамики и сатурации кислорода пациентов обеих групп в конце операции ($M \pm m$)

Показатели		1 группа	2 группа
ЧСС	уд в мин	$126,1 \pm 11,1$	$117 \pm 10,2$
А/Дс	мм.рт.ст	$95,9 \pm 9,8$	$104,1 \pm 9,3$
А/Дд	мм.рт.ст	$54,0 \pm 5,1$	$55,9 \pm 4,8$
А/Дср.дин	мм.рт.ст	$68,0 \pm 6,1$	$71,9 \pm 5,9$
ЦВД	мм.вод.ст	$7,8 \pm 0,8$	$7,9 \pm 2,5$
Sat O ₂	%	$99,1 \pm 1,1$	$99,3\% \pm 1,0$

На 2 этапе реперфузионного периода кардиохирургических операций у пациентов 2 группы отмечалось снижение коронарного кровообращения, который не отличался от аналогичного в 1 группе (табл. 3.2.1). Так, показатель ЧСС во 2 группе был на 2,85% ниже относительно аналогичного результата в 1 группе. Результативность АДс была выше на 9,2%, АДд - на 1,85% , Ад ср.динам – на 4,41% во 2 группе по отношению к аналогичным данным в 1 группе. Остальные показатели (ЦВД и SatO₂) лишь незначительно отличались результативностью в группах.

Приведенные данные проведенных исследований в конце операции (табл.3.2.2) демонстрируют снижение парциального давления углекислоты на 1,34% у пациентов 2 группы, с аналогичным снижением парциального давления кислорода в крови – на 30,83%. Однако в данной группе (2) отмечается повышение резервности калия (на 6,8%) и снижение натрия (на 3,54%), с уменьшением утилизации глюкозы из крови (на 4,4%), что, по-

видимому обусловлено химическим составом самого раствора.

Таблица 3.2.2.

Динамика показателей КЩС и содержания метаболитов в крови коронарного синуса в конце операции. (M±m).

№	Показатель	Исход	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=29)
1	рН ед.	7,34±0,08	7,34±0,05
2	рСО ₂ мм.рт.ст	36,14±3,1	30,28±2,8*
3	рО ₂ мм.рт.ст	119,44±11,96	121,74±10,21
4	Гематокрит об%	28,0±2,1	28,2±2,8
5	Калий ммоль/л	3,24±0,30	2,93±0,26
6	Натрий ммоль/л	136,5±7,48	135,43±3,4
7	Кальций ммоль/л	0,7±0,06	0,62±0,05*

Примечание: р < 0,05 относительно контрольной группе

Отмеченная частота фибрилляций после снятия зажима с аорты, при применении кардиоплегических растворов не является благоприятным фактором и требует проведения дефибрилляции. В связи с этим следует подчеркнуть, что ряд исследователей [5,18,37,65], изучая структурные функциональные изменения сердца после дефибрилляции, указывали на возможность развития после этого воздействия некрозов миокарда и нарушений ритма сердца.

Kresh и соавт. (2010 г) доказали, что содержащаяся в Дель-Нидо сода обеспечивает лучше буферную функцию, стабилизируя внутриклеточный рН. Было доказано, что Дель-Нидо именно за счет введения в его состав соды способен улучшить процессы анаэробного гликолиза и состояние энергетического обмена в ишемическом и постишемическом периодах, что способствует более полноценному восстановлению метаболизма и

механических размеров сердца.

Таблица 3.2.3.

Показатели периферической гемодинамики и сатурации кислорода у пациентов обеих групп в послеоперационном периоде (3 этап).

Показатели	1 группа	2 группа
ЧСС уд в мин	118,4±13,0	107,6±10*
А/Дс мм.рт.ст	99,7±5,1	107,7±4,2
А/Дд мм.рт.ст	55,5±4,2	59,1±4,8
А/Дср.дин мм.рт.ст	70,3±7,5	75,3±5,8
ЦВД мм.вод.ст	6,2±0,5	5,4±0,5
Sat O ₂ %	99,2±1,0	99,4±0,7

Примечание: p< 0,05 относительно контрольной группе

Полученные результаты косвенно свидетельствовали об усилении процессов (табл. 3.2.2) анаэробного гликолиза при использовании раствора Дель-Нидо, что несомненно, является положительным моментом.

После завершения операции пациентов переводили в ОРИТ для проведения продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плановой послеоперационной терапии. Послеоперационное наблюдение и терапия проводились в палате интенсивной терапии с продолжением ИВЛ и постоянным мониторингом жизненно важных показателей организма.

Таблица 3.2.4.

Динамика показателей КЩС и содержания метаболитов в крови коронарного синуса в послеоперационном периоде. (M±m).

№	Показатель	Исход	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=29)
1	pH ед.	7,37±0,3	7,35±0,4
2	pCO ₂ мм.рт.ст	28,94±2,2	28,98±2,6
3	pO ₂ мм.рт.ст	111,85±8,1	128,61±8,3*
4	Гематокрит об%	26,6±2,1	28,81±2,3
5	Калий ммоль/л	3,3±0,44	3,2±0,32
6	Натрий ммоль/л	135,82±3,7	136,92±3,61
7	Кальций ммоль/л	0,78±0,07	0,79±0,05

Примечание: p < 0,05 относительно контрольной группе

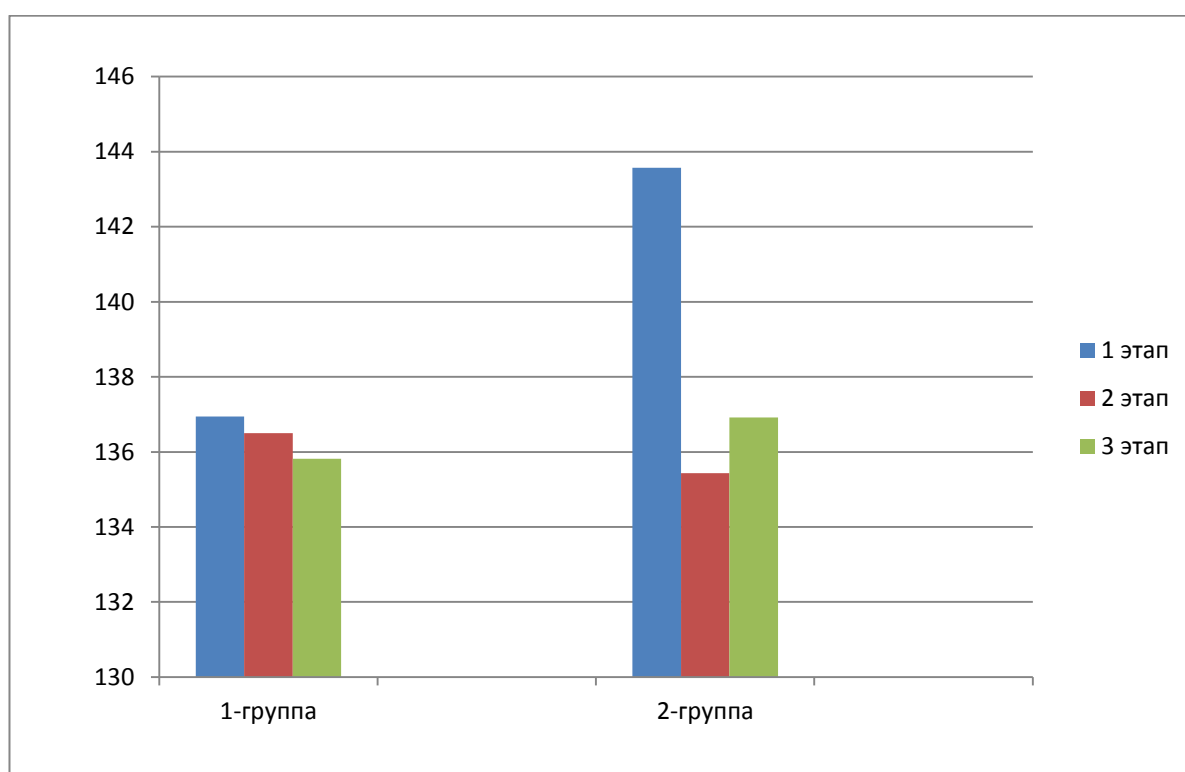


Рисунок 3.2.1. Уровень Натрия в исследуемых группах на этапах.

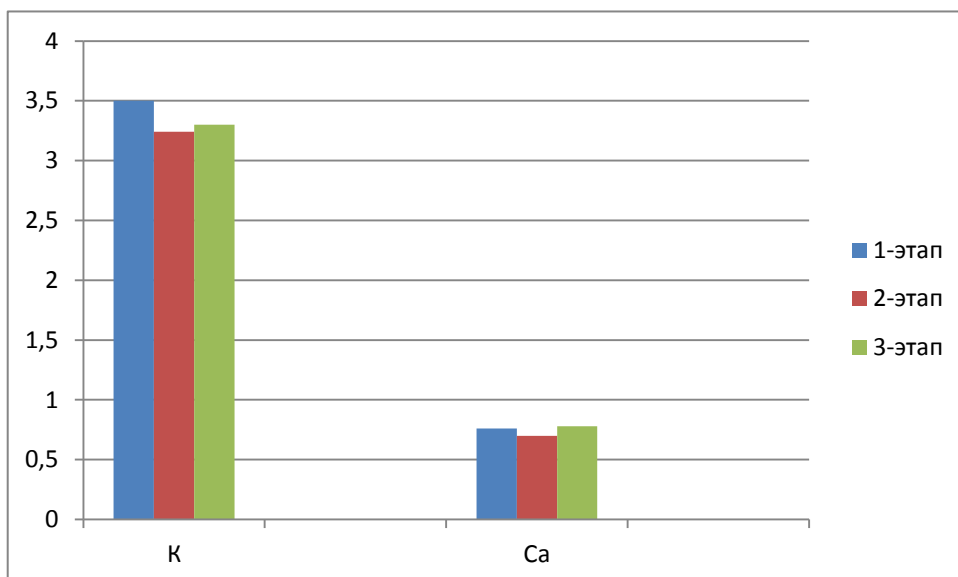


Рисунок 3.2.2. Показатели Калия и Кальция в 1 группе

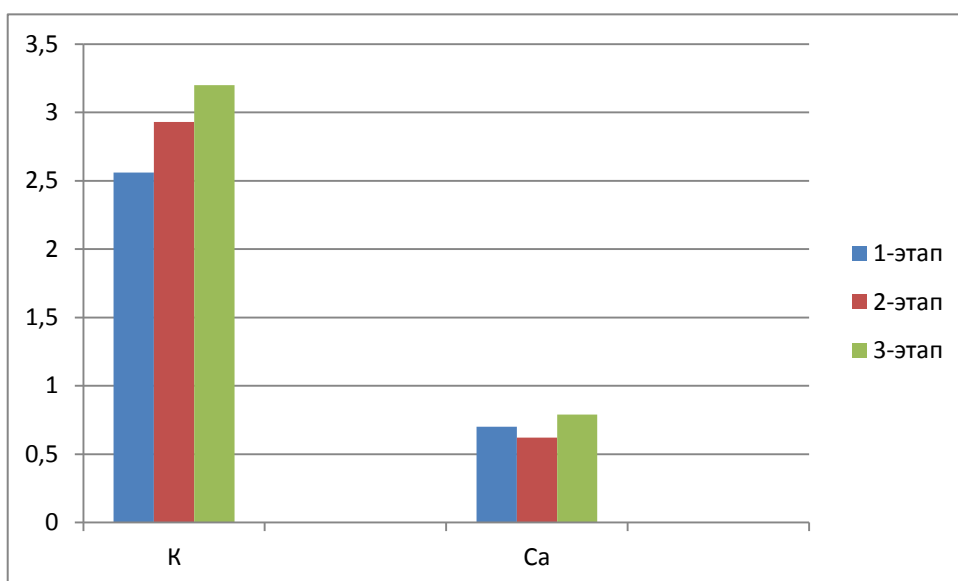


Рисунок 3.2.3. Показатели Калия и Кальция во 2 группе

Раствор Стедфордского Университета (табл. 3.2.2) не оказывал столь выраженного стимулирующего влияния на анаэробный гликолиз, и восстановление метаболизма миокарда происходило более длительно. Тем не менее, наличие в данном растворе магнезии предполагает его стимулирующее влияние на синтез нуклеотидов, что может оказывать положительное влияние к восполнению энергетических затрат в

реперфузионный период.

В проведенных исследованиях, как и в других работах, не наблюдали развитие отека миокарда в реперфузионный период, что по-видимому связано с наличием в обеих растворах маннита.

Рассматривая полученные результаты, приведенные в табл. 3.2.2., можно заметить значительное снижение $p\text{CO}_2$ (на 9,2%), $p\text{O}_2$ (на 7,09%), натрия (1,55%), с одновременным повышением (на 8,30%) гематокрита, калия (12,87%) во 2 группе, по сравнению с аналогичными показателями в 1 группе.

Недостатком применения кардиоплегических растворов является также то, что при аортальной регургитации не рекомендуется его введение антеградно через аорту, так как быстрое поступление больших объемов раствора может сопровождаться дилатацией левого желудочка. Поэтому Beyersdorf и соавт (2013) считают, что ретроградная кардиopleгия является хорошей альтернативой антеградной у пациентов с коронарной патологией и аортальной недостаточностью.

Недостатком использования раствора Стендфордского Университета является необходимость его повторных введений. При многократных и повторных операциях с длительной ишемией миокарда количество дополнительных инфузий кардиоплегического раствора может достигать 4 и более раз. Несмотря на то, что при применении наружного охлаждения плегический эффект данного раствора может достигать 60 мин, увеличение интервала между повторными инфузиями более чем 30-40 мин нежелательны из-за несовершенной буферной системы раствора и необходимость поддержания гипотермии в различных отделах миокарда

При применении раствора Стендфордского Университета в ряде случаев возникает необходимость дополнительных реинфузий раствора, в связи со спонтанным восстановлением электрической активности сердца. По данным Preusse и Schulte (2010), примерно в 20% случаев возникает необходимость дополнительного введения раствора Стендфордского

Университета и усиление плегического эффекта локальным охлаждением. По результатам наших исследований, у 28% пациентов возникла необходимость дополнительной инфузии раствора Стендфордского Университета, из-за восстановления электрической и механической активности сердца, иногда через 40-60 мин. ишемии миокарда.

В то же время восстановление электрической активности миокарда не является детерминирующим в определении дополнительных введений кардиоплегического раствора Стендфордского Университета. Методические многократные инфузии данного раствора способствуют нормализации обменных процессов в ишемизированном миокарде и профилактике спонтанного восстановления сердечной деятельности во время ишемии миокарда и, возможно, тем самым уменьшают частоту нарушений ритма в реперфузионный период.

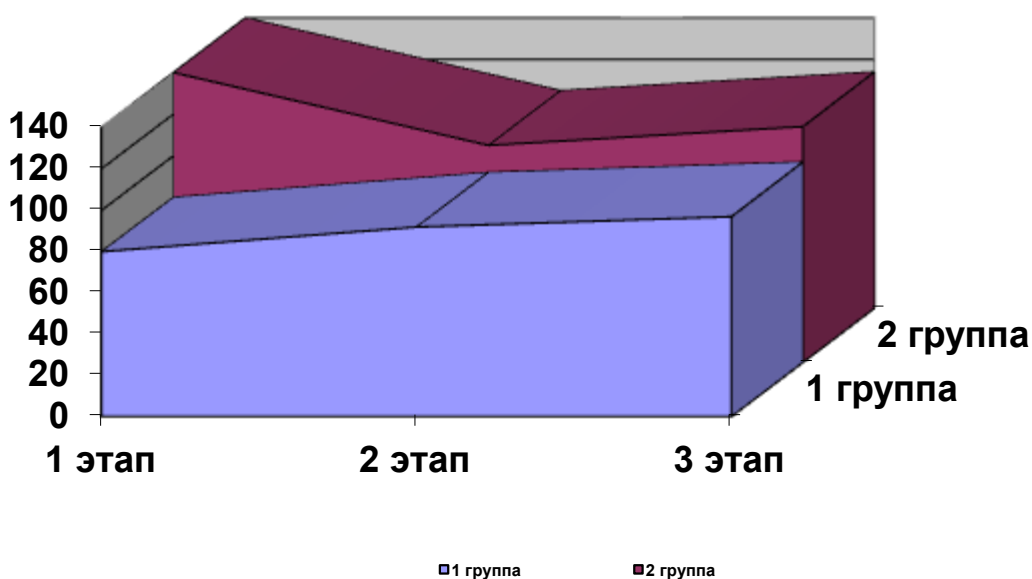


Рисунок 3.2.4. Динамика коронарного кровообращения на этапах реинфузии.

Данные о низкой частоте нарушения ритма и проводимости сердца при использовании раствора Дель-Нидо и низкой частоте самостоятельного восстановления сердечного ритма при использовании раствора

Стендфордского Университета однородны. В наших исследованиях нарушения ритма и проводимости встречались так же реже при использовании раствора Дель-Нидо по сравнению с Стендфордского Университета. (у 3,4% и 16,6% соответственно).

Таблица 3.2.5.

Исходные показатели ЭхоКГ (M±m)

Показатели	1 группа	2 группа
ЧСС	118±20,6	115±19,6
ФИ	62±8,1	59±4,4
КДР	36±5,2	37±7,7
КСР	25±3,8	26±6,4
СИ	6,4±2	6,2±1,9

Примечание: уровень достоверности $p < 0,05$

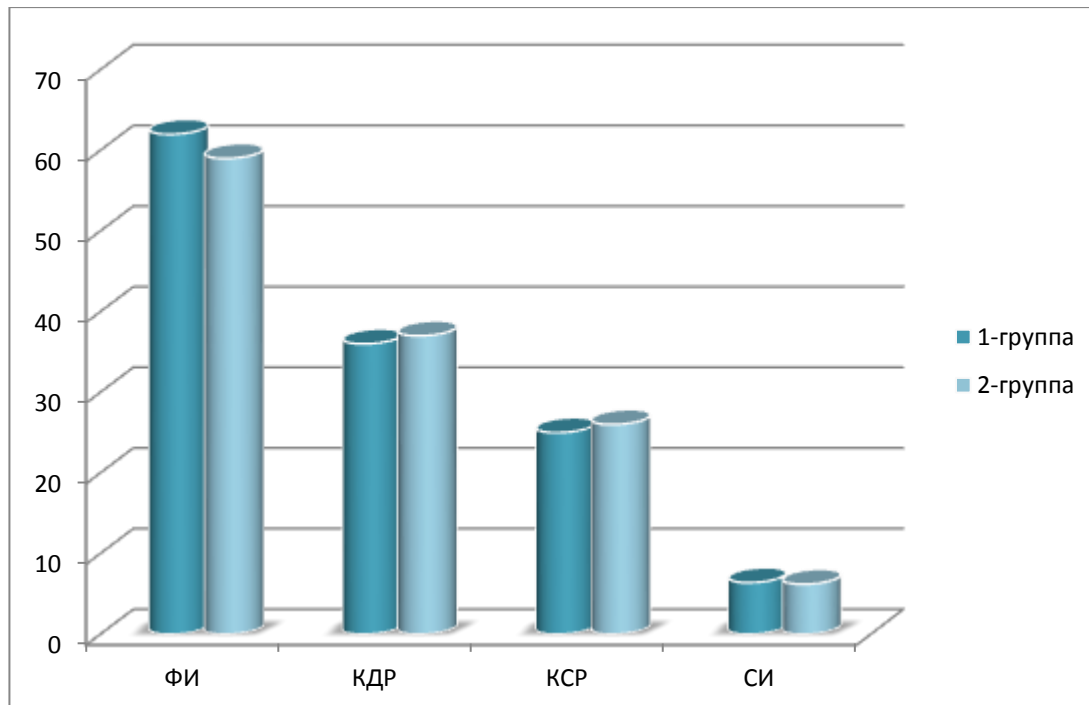


Рисунок 3.2.5. Показатели центральной гемодинамики обеих групп.

Касательно рассмотрения изменений ЭхоКГ показателей было отмечено:

1. В первой группе ЧСС уменьшилась, но во второй группе эти изменения были адекватны, что говорит о снижении постнагрузки и общей разгрузки малого круга кровообращения.

2. Показатель ФИ увеличивается в обеих группах, но в группе 2 разница выражена. Данная тенденция свидетельствует об улучшении насосной функции сердца в послеоперационном периоде.

3. Значения КДР и КСР изменяются прямо пропорционально друг другу. Изменение данных показателей говорит о улучшении сократительной способности миокарда, снижении нагрузки на ПЖ, а также определенной компенсации размера полости ПЖ. Такое же улучшение этих показателей можно наблюдать у детей 2-группы.

4. ЭхоКГ показатели по анатомическим размерам задней стенки (ЗС) и правого желудочка (ПЖ) то же, постепенно возвращается к норме, что говорит об эффективности проводимой тактики послеоперационной интенсивной терапии в обеих исследуемых группах.

Таблица 3.2.6.

Возникшие осложнения после применения кардиоплегических растворов

Нарушение ритма	Стенфордский р-р		DelNido	
	Абс	%	Абс	%
Фибрилляция	2	6,6	1	3,4*
Брадиаритмия	3	10	0	-*
Всего	5	16,6	1	3,4*

Примечание: $p < 0,05$ относительно контрольной группе

Необходимо подчеркнуть, что продолжительность применения

временного водителя ритма была незначительной, и у всех больных к концу операции восстановился синусовый ритм.

Самостоятельное восстановление сердечной деятельности отмечалось у большинства (26 (86,6%)) больных 1 группы. Дефибрилляцию для восстановления сердечной деятельности в первой группе использовали в 2 (6,6%) случаях, тогда как во второй группе фибрилляция отмечалась на 50% меньше от контрольной группы.

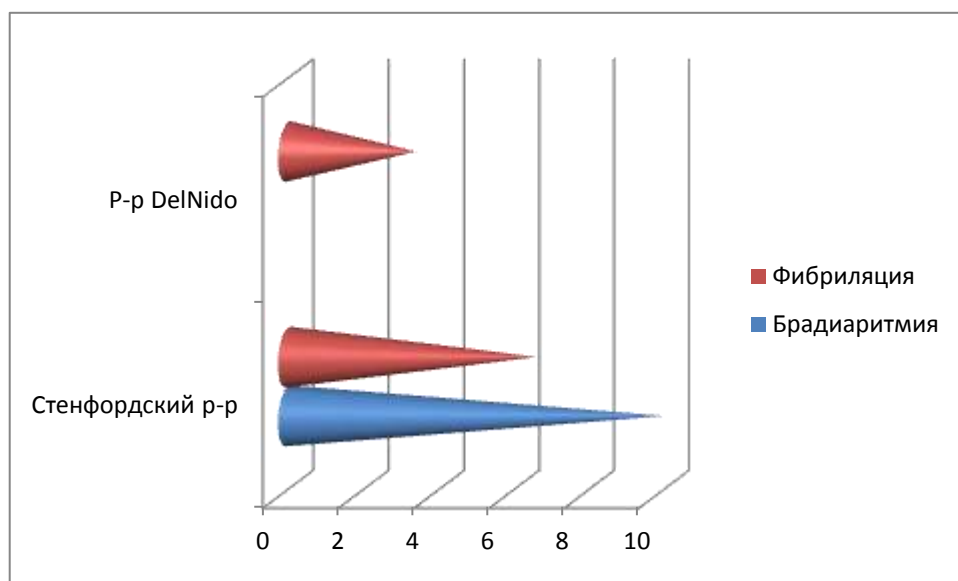


Рисунок 3.2.6. Возникшие осложнения при применении растворов Стенфордского Университета и раствора DelNido(%)

Осложнения в виде брадиаритмии отмечалось у 3 (10%) больных, а при применении раствора Дель-Нидо таких осложнений не выявлено. У 25 (83,3%) больных сразу после снятия зажима с аорты восстановился синусовый ритм. В 1 (3,3%) случае потребовалось использовать временную электрокардиостимуляцию по поводу полной поперечной блокады. Во второй группе самостоятельное восстановление синусового ритма наблюдалось у 28 (96,6%) оперированных детей.

В ближайшем постперфузионном периоде все больные получали инотропную поддержку: допамин в дозировке 5-10 мкг/кг/мин. У 11

(16,9%) больных потребовалась дополнительная инфузия адреналина в дозе 0,02-0,1 мкг/кг/мин. Фракция выброса левого и правого желудочка после операции составила 58,5% и 54,7% соответственно.

Острая сердечная недостаточность отмечалась у 4 (13,3%) больных первой группы, когда во второй группе данная патология зарегистрирована в 1 (3,4%) случае. Нужно отметить, что в 1 (1,6%) случае в I группе в раннем послеоперационном периоде отмечались периоды А-В блокады, потребовавшей временной электрокардиостимуляции в течение 12 часов после операции. Кроме того, в первые сутки после операции у 2 (3,2%) больных отмечались пароксизмы суправентрикулярной тахикардии.

Полиорганная недостаточность развилась в 1 (1,6%) случае в отдаленном послеоперационном периоде у больного, находившегося длительное время на искусственной вентиляции легких по поводу двусторонней пневмонии.

Выводы к главе III

Кардиоплегические методы защиты миокарда остаются одной из наиболее важных элементов лечебной программы кардиохирургических операций. Рассматривая преимущество исследуемых растворов, во-первых необходимо отметить их различие в составе входящих химических ингредиентов, которые в разной степени влияют на определенные параметры электролитного обмена, КЩС. Выделяя их единственное целенаправленное влияние при кардиохирургических операциях – кардиоплегию- можно отметить, что в ряде случаев выделяется их параллельное влияние на функцию миокарда, уровень кровообращения, температуру тела.

Рассматриваемы растворы широко применяются во взрослой кардиохирургии, но вот уже в течении ряда лет внедрены в педиатрическую кардиоанестезию. Остаются достаточно полемичными

вопросы их конкретного применения при определенных видах коррекции ВПС у детей, пересматриваются дозировки и сроки введения.

В связи с уже имеющимися конкретными данными по применению широко известного раствора Стендфордского Университета, подтверждены целый ряд позитивных позиций в его введении, влиянии на миокард, возрастные дозировки, условия влияния на коронарное кровообращение у детей. Однако прогрессивное развитие научной мысли, разработки новых и новых препаратов с более физиологичным влиянием на параметры детского организма позволили выделить более прогрессивный раствор Дель-Нидо (США).

Проведенные исследования, осуществленные в идентичных, однонаправленных группах, при одинаковых кардиохирургических операциях, выявили преимущества раствора Дель-Нидо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс в лечении врожденных пороков сердца привел к тому, что практически любая аномалия развития сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день поддается хирургической коррекции. Современные тенденции в кардиохирургии таковы, что возраст прооперированных больных уже исчисляется не годами, а месяцами, неделями и даже днями.

Кроме того, нужно отметить, что все больше и больше возрастает доля операций радикальной коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения за счет снижения количества паллиативных вмешательств в общей массе процедур, выполняемых по поводу лечения пороков сердца.

Именно поэтому сложно переоценить значение адекватной защиты миокарда в современной детской кардиохирургии. Поиск новых методик и совершенствование уже существующей стратегии защиты миокарда не возможны без определения состояния миокарда в течение всего оперативного вмешательства. Основной задачей кардиopleгии является электромеханическая остановка сердца, снижение и стабилизация уровня клеточного обмена, а так же вымывание продуктов метаболизма во время основного этапа операции. Иностранцами исследователями принято разделение миокарда на «зрелый», то есть «взрослый», и «незрелый», то есть «детский».

Основными вопросами, которые обсуждаются в рамках проблемы интраоперационной защиты миокарда при хирургическом лечении ВПС остаются: содержание кальция и магния в кардиopleгическом растворе, способы введения раствора и определение показаний к применению кровяной и кристаллоидной кардиopleгии. Безусловно, для того, чтобы кардиopleгия была эффективной, раствор должен быть доставлен до всех участков миокарда.

Основным, преимуществом; кардиоплегических растворов внеклеточного типа считают то обстоятельство, что они легко и быстро приходят в равновесие с тканью миокарда. Отрицательной стороной растворов внеклеточного типа является их большая подверженность, вымыванию за счет некоронарного коллатерального кровотока.

Для защиты миокарда методика внутриклеточной кардиopleгии используется только в некоторых странах, хотя эффективность растворов, имитирующих внутриклеточную концентрацию ионов, для защиты миокарда доказана в экспериментальных и клинических исследованиях.

Основные проблемы при применении раствора Стендфордского Университета могут быть связаны с развитием дефицита кальция, однако, корректировать уровень кальция достаточно легко, при этом не допустимо вводить препараты кальция до реперфузии или во время её, так как велик риск развития кальциевой перегрузки клеток с необратимым их повреждением клеток. Серия положительных отзывов о свойствах и качестве кардиopleгии при применении раствора Дель-Нидо опережают его новые разработки. Однако полученные сведения относительно разрозненны и единичны, что ставит задачу продолжения исследований его влияний на миокард.

Для решения поставленной цели и выполнения задач под наблюдением находились 59 детей (1-14 лет) прооперированные по поводу ВПС. Общее состояние больных при поступлении выражалась в проявлениях интоксикационного синдрома в виде вялости, срыгивания, рвоты, диареи, снижение аппетита, снижении массы тела, субфебрилитете, гипертермии. Клиническими проявлениями симптомов ВПС явились гемодинамические и органые нарушения.

Кардиохирургические операции при ВПС у детей имеют определенные особенности в каждом конкретном случае, однако, при осуществлении методики анестезии, ИК, кардиopleгии и инотропной поддержки, правила остаются достаточно общими, если не обращать внимания на

индивидуальные особенности пациентов.

Согласно плану исследований пациенты были разделены на 2 группы, сходные по половым и антропометрическим данным, когда в 1 группе (30) применялся кардиopleгический раствор Стендфордского Университета, а во 2 (29) – раствор Дель-Нидо. С целью обстоятельного и соотносительного сбора данных план исследования включал этапность осуществления всех мероприятий: 1этап - Во время операции: 2этап - После окончания операции: 3этап - В раннем послеоперационном периоде.

Определенное место в исследованиях, в дооперационном и периоперационном периодах занимало изучение периферической гемодинамики, уровня оксигенации. Данные показатели являлись исходными, и в свою очередь направляющими в осуществлении дальнейших методов анестезиологических пособий у детей.

Применяемые растворы для холодовой кардиopleгии существенно различаются по составу ингредиентов и представляют типичные «внеклеточные» и «внутриклеточные» кристаллоидные растворы.

На начальном этапе реперфузионного периода отмечен достоверно высокий уровень утилизации миокардом кислорода (рис. 3.1.1.) у пациентов 1 группы, а у пациентов 2 группы отмечали более высокий выброс pCO_2 более выраженный выброс показателей лактата с 1 группой. Необходимо отметить, что утилизация глюкозы наступала быстрее при использовании раствора Дель-Нидо (2 группа). При использовании раствора Дель-Нидо необходимость достижения равновесия концентрации ионов между раствором и внутриклеточной жидкостью требует введения больших объемов и более длительной экспозиции раствора.

За счет более высокой концентрации ионов калия (13%) раствор Стендфордского Университета обеспечивает более быструю остановку сердца через асистолию, чем раствор Дель-Нидо, что является положительным фактором.

Одной из проблем, отмечаемых в проведенных исследованиях,

возникающей при использовании раствора Дель-Нидо, является гемодилюция, возможная при поступлении больших объемов в контур аппарата ИК. Частично эта проблема решается обязательной бикавальной канюляцией и тщательной аспирацией раствора из области коронарного синуса.

Данные о низкой частоте нарушения ритма и проводимости сердца при использовании раствора Стенфордского Университета и низкой частоте самостоятельного восстановления сердечного ритма при использовании раствора Дель-Нидо однородны.

Изменение данных показателей ЭКГ говорит о улучшении сократительной способности миокарда, снижении нагрузки на ПЖ, а также определенной компенсации размера полости ПЖ при применении раствора Дель-Нидо.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика проведения гиперосмолярной кардиopleгии раствором DelNido, имеющая преимущество перед раствором Стендфордского Университета.

2. Брадиаритмия не встречалась в исследуемой группе (2), в то время как в 1-группе эта патология отмечалась у 10% больных и в период восстановления сердечной деятельности в исследуемой группе (2) дефибриляция по требованию проводилась в два раза меньше. Сердечная недостаточность в позднем послеоперационном периоде наблюдалась в 75% меньше, чем в контрольной группе.

3. Комплексная оценка гемодинамики, сатурации кислорода и КЩС при используемых вариантах кардиопротекции определила эффективность раствора DelNido и позитивность восстановления коронарного кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для равномерного распределения раствора в сердечной мышце рекомендуется капельное введение DelNido с давлением 40-60 мм рт.ст. из расчета 20мл/кг на продолжительность действия 40мин, а повторное введение из расчета 10мл/кг.

2. Для снижения интенсивности метаболизма сердечной мышцы на время коррекции порока рекомендуется вводить кардиоплегический раствор DelNido при температуре 4-6 °С.

3. Для поддержания уровня гипотермии достаточного для снижения потребления кислорода миокардом и понижения электрической активности сердца рекомендуется проводить наружное охлаждение миокарда ледяным физиологическим раствором в сочетании с кардиopleгией.

4. Для последующей профилактики согревания миокарда во время пережатия аорты рекомендуется использовать левожелудочковый дренаж для удаления крови, поступающей в левый желудочек.

5. Применение данного кардиоплегического раствора DelNido показана у тяжелого контингента больных, имеющих склонность к нарушениям сердечного ритма.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис. Кардиоплегическая защита миокарда при открытых операциях на сердце у детей. Ходжиев Б.Ф., Тохиров Ш.М. Научно практическая конференция: «На пути к открытию». Ташкент 9 апрель 2013г. С-455.

2. Тезис. The use of cardioplegic solutions during cardiac surgery in children. Тохиров Ш.М., Ходжиев Б.Ф. Республиканская научно-практическая конференция: «Актуальные проблемы педиатрии» Ташкент 4 декабрь 2013. С-187

3. Тезис. Кардиоплегическая защита миокарда при хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Ходжиев Б.Ф., Тохиров Ш.М., Нурмухамедов Х.К. Научно практический журнал: Хирургия Узбекистана. XIX Республиканская научно-практическая конференция «Вахидовские чтения-2014» 14 ноябрь 2014г. С-107-108

4. Рационализаторское предложение. Импортозамещающий кардиоплегический раствор для защиты миокарда при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. Агзамходжаев Т.С., Нурмухамедов Х.К., Тохиров Ш.М., Солиходжаев Ш., Ходжиев Б.Ф.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения президента Республики Узбекистан

И.А. Каримова

1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященной 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан. («Народное слово» 6.12.2014г)
2. Встреча с участниками международной научно-практической конференции «Здоровое поколение- будущее нации», посвященной 20-летию образования фонда «Соғлом авлод учун» - Ташкент 24.04.2013.

Основная литература

3. Бокерия Л. А., Мовсесян Р. Р., Мусина Р. А. Актуальные вопросы интраоперационной защиты миокарда (кардиоплегия). Грудная и серд.-сосуд. хир. - 2008. - №5. - С. 63-70.
5. Бокерия Л. А., Нисневич Э. Д., Лушкин А. В. и соавт. Биохимическая оценка эффективности защиты миокарда при операциях аортокоронарного шунтирования с использованием антеградной фармакоолодовой кардиopleгии внутриклеточным НТК-раствором. // Грудная и серд.-сосуд. хир. - 2004. - №4. - С. 25-28.
6. Малашенков А. И. Сравнительная оценка методов защиты миокарда при операциях на открытом сердце. // Дисс... д-ра.мед. наук. - М., 1999.
7. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство. // Под ред. В. И. Бураковского, Л. А. Бокерия. - М., Медицина, 2006.
8. Трекова Н. А., Яворский А. Г., Белоус А. Е. и соавт. Защита миокарда от

ишемических и реперфузионных повреждений при реконструктивных операциях на сердце. // Анестезиология и реаниматология. - 2005. - № 2. - С. 8-14

9. Del Nido P. J., Mickle D. A. G., Wilson G. J. et al. Inadequate myocardial protection with cold cardioplegic arrest during repair of tetralogy of Fallot // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2008. - Vol. 95. - P. 223-229.

Дополнительная литература

10. Алекси-Месхишвили В. В., Николюк А. П., Кобахидзе Э. А. и соавт. Глубокая гипотермия со снижением объемной скорости перфузии при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у грудных детей. // Врожденные пороки сердца: 6-й советско-американский симпозиум. -М, 1987.-С. 151-165.
11. Бокерия Л. А., Нисневич Э. Д., Сигаев И. Ю. и соавт. Защита миокарда при операциях аортокоронарного шунтирования. // Грудная и серд.-сосуд. хир. - 2002. - №4. - С. 29-30.
12. Власов Г. П., Алиев И. Г., Пантелеев С. М. и соавт. Гемодинамические нарушения, возникающие у больных с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования при транспортировке из операционной в отделение реанимации и их профилактика. //Анестезиология и реаниматология.-2006.-№ 6.-С.16-19.
13. Гайер Г. Электронная гистохимия. - М., Мир, 1998.
14. Гебхард М. М., Бретшнайдер Х. Ю., Прюссе К. Ю. Принципы и проблемы кардиоплегии. // В кн. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н. Сперелакиса - М.: Медицина, 2000. - С. 292-307.
14. Дементьева И. И. Патофизиологические аспекты развития циркуляторной гипоксии при искусственном кровообращении. // Анестезиология и реаниматология. -2005. - № 2. - С. 19-23.
15. Дементьева И.И., Андрианова М.Ю., Дземешкевич С.Л. и соавт.

- Изменение содержания микроэлементов — меди, цинка и железа - в крови больных, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения. // Анестезиология и реаниматология. - 2003. - № 4.- С.50-53.
16. Дементьева И. И., Мильчаков В. М., Дземешкевич С. Л. и соавт. Оценка реперфузионного повреждения миокарда свободными радикалами кислорода у пациентов с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. // Анестезиология и реаниматология. - 2003. — № 3. - С. 14-17.
 17. Егорова И. Ф., Серов Р. А., Ильин В. Н. и соавт. Морфофункциональный анализ состояния кардиомиоцитов правого желудочка больных с тетрадой Фалло первого года жизни. // Архив патологии - 2001. - № 2. - С. 36-39.
 18. Егорова И. Ф., Серов Р. А., Туманян М. Р. и др. Результаты анализа интраоперационных биопсий миокарда у детей с тетрадой Фалло. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2001. - № 4. - С. 8-13.
 19. Керцман В. П. Острая сердечная недостаточность после операции в условиях искусственного кровообращения. // Диссертация д-ра мед.наук. - М., 2002.
 20. Кнышев Г. В. Методы искусственного кровообращения и защиты миокарда при операциях на открытом сердце. // Киев, 2000.
 21. Конколь К. Ю. Клиническое значение особенностей обмена магния при ишемической болезни сердца. // Материалы международной научной конференции, посвященной 35-летию Гродненского медицинского института, 1999. - ч. 1.-С. 81-82.
 22. Князева Г. Д., Шереметьева Г. Ф., Константинов Б. А. и соавт. Интраоперационное повреждение миокарда и сердечная недостаточность при радикальной коррекции тетрады Фалло. // Архив патологии - 1999. - № 8. - С. 23-29.
 23. Локшин Л. С, Лурье Г. О., Дементьева И. И. Искусственное и

- вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии. // М., 2003.
24. Лушкин А. В. Результаты использования кардиоплегического раствора «Custodiol» у больных ишемической болезнью сердца. // Дисс... канд. мед.наук. - М., 2000.
25. Лубяко А. А. Противоишемическая защита миокарда кардиоплегическими растворами. // Дисс... канд. биол. наук. - М., 1986.
26. Малашенков А. И. Защита миокарда при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. // В кн. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Под.ред. Л.А. Бокерия. В 2-х т. Т. 1. -М., Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. - С. 153-170.
27. Малашенков А. И. Кардиоплегия (история, теория, разновидности). // В кн. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Под.ред. Л.А. Бокерия. В 2-х т. Т. 1. - М., Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001.-С. 185-202.
28. Мальцева А. Ю. Некоторые практические вопросы кардиоплегии. // Анестезиология и реаниматология. - 2001. - № 3. - С. 15-19.
29. Мищенко Е. Б. Защита миокарда при операциях с искусственным кровообращением. // Грудная и серд.-сосуд. хир. - 2002. - № 12. - С. 52-55.
30. Мищенко Е. Б., Локшин Л. С, Яворский А. Г. и соавт. Сравнительная оценка температуры миокарда при использовании двух методов его доставки при операциях аортокоронарного шунтирования. // Анестезиология и реаниматология. - 2001. - № 2. - С. 16-19.
31. Мовсесян Р. Р. Защита миокарда при операциях на открытом сердце (кардиоплегия). // В кн. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Под. ред. Л.А. Бокерия. В 2-х т. Т. 1. - М., Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001. - С. 203-217.
32. Муратов Р. М., Каштелян Л. С, Могилевский Г. М. и соавт. Сравнительная оценка вариантов калиевой кристаллоидной

- кардиоплегии. // Грудная и серд.-сосуд. хир. - 2001. - № 5. - С. 57-63.
33. Румянцев П. П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. - Л., Наука, 2000.
34. Рябов Г. А., Ладыгин С. С, Азизов Ю. М. Концентрация конечных продуктов метаболизма пуринов как возможный показатель тканевой гипоксии у хирургических больных в критических состояниях. // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - № 4. - С. 41-44.
35. Федоров Н. А., Радуловацкий М. Г., Чехович Г. Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. // М., 2004.
36. Флория В. Г., Мареев В. Ю. Анаэробный порог: сущность, физиологическое значение и методы определения. // Кардиология . - 2003.-№5.-С. 40-46.
37. Adams J., Abendenschein D., Jaffe A. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatinine kinase the choice for the 2001's? // Circulation. - 2002.- Vol. 88.-P. 750-763.
38. Allen B. S., Barth M. J., Ilbawi M. N. Pediatric myocardial protection: an overview. // Sem. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 2001. - Vol. 13. - P. 56-72.
39. Allen B. S., Evans-Murcia D., Hartz R. S. Integrated cardioplegia allows complex valve repairs in all patients // Ann. Thorac. Surg. - 2006. - Vol. 62. - P. 23-30.
40. Allen B. S., Okamoto F., Buckberg G. D. et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia IX. Reperfiisate composition: Benefits of marked hypocalcemia and diltiazem on regional recovery // J. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 2000. - Vol. 92. - P. 564-572.
41. Allen B. S., Okamoto F., Buckberg G. D. et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia XV: Immediate functional recovery after 6 hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate // J. Thorac. Capdiovasc.Surg. - 2002. - Vol. 92. - P. 621-635.
42. Allen B. S., Winkelmann J. W., Hanafy H. M. et al. Retrograde cardioplegia

- does not perfuse the right ventricle // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2005. -Vol. 109.-P. 1116-1126.
43. Aoki M., Nomura F., Kawata H. et al. Effect of calcium and preischemic hypothermia on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs // J. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 2003. - Vol. 105. - P. 207-213.
44. Ataka K., Chen D., Levitsky S. et al. Effect on intracellular Ca²⁺, pH and contractility during ischemia and reperfusion. // Circulation. - 2002. - Vol. 86.-P. 371-376.
45. Bhatnagar S. K., Welty J. D., Al-Yusuf A. R. Significance of blood taurine levels in patients with first time acute ischemic cardiac pain. // Int. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 27. - P. 361-366.
46. Bical O.M., Fromes Y., Paumier D. et al. Does warm antegrade intermittent blood cardioplegia really protect the heart during coronary surgery? // Cardiovasc. Surg. - 2010. - Vol. 20. - P. 555-564.
47. Birdi I., Angelini G. D., Bryan A. J. Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. // Ann. Thorac. Surg. - 2007. - Vol. 63. -P. 879-884.
48. Boiling K. S., Halldorsson A., Allen B. S. et al. Prevention of the hypoxic/reoxygenation injury using a leukocyte depleting filter // J. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 2007. - Vol. 113. - P. 1081-1090.
49. Boiling K. S., Kronon M., Allen B. S. et al. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: The superiority of blood versus crystalloid cardioplegia // J. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 2007. - Vol. 113- — P. 994-1005.
50. Boiling K. S., Kronon M., Allen B. S. et al. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: The superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia // J. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 2006.-Vol. 112.-P. 1193-1201.
51. Boucek R. J. Jr., Kasselberg A. C, Boerth R. C et al. Myocardial injury in

- infants with congenital heart disease: Evaluation by creatine kinase MB isoenzyme analysis // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol. 50. - P. 129-135.
52. Bove E. L., Gallagher K. P., Drake D. H. The effect of hypothermic ischemia on recovery of left ventricular function and preload reserve in the neonatal heart. // *J. Thorac. Cardiovasc.Surg.* - 2008. - Vol. 95. - P. 814-818.
53. Bretschneider H. J. Myocardial protection. // *J. Thorac. Cardiovasc.Surg.* - 2002.-Vol. 28.-P. 295-302.
54. Buckberg G. D., Allen B. S. Myocardial protection management during adult cardiac operations / Eds. Baue A. E., Geha A. S., Hammond G. L. et al. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery.* - Stamford; CT, Appleton &Lange, 2005.-P. 1653-1687
55. Buckberg G. D. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: I. Linkage between cardiac function and oxidant damage // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005.-Vol. 110.-P. 1164-1170.
56. Buckberg G. D., Beyersdorf F., Kalo N. S. Technical considerations and logic of antegrade and retrograde blood cardioplegic delivery // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 5. - P. 125-133.
57. Byrne J., Appleyard R., Lee C. et al. Controlled reperfusion of the regionally ischemic myocardium with leukocyte-depleted blood reduces stunning, the no-reflow phenomenon, and infarct size // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2004. - Vol. 103. - P. 66-72.
58. Calafiore A. M., Teodori G., Bosco G. et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia in aortic valve replacement. // *J. Cardiac. Surg.* - 2006. - Vol. 11.-P. 348-354.
59. Careaga G., Salazar D., Tellez S. et al. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients. // *Arch. Med. Res.* - 2011. - Vol. 32. -P. 296-299.
60. Caspi J., Rudis E., Bar I. et al. Effects of magnesium on myocardial function after coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. - Vol. 59.-

P. 942-947.

61. Castaneda A. R., Jonas R. A., Mayer J. E. Jr. et al. Myocardial preservation in the immature heart / Eds. Castaneda A. R., Jonas R. A., Mayer J. E. Jr. et al. Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. - Philadelphia; WB Saunders, 2006.-P. 41-54.
62. Crisman T. S., Claffey K. P., Saouaf R. et al. Measurement of rat heart fatty acid binding protein by ELISA: tissue distribution, developmental changes and subcellular distribution. // J. Moll. Cell. Cardiol. - 2008. - Vol. 19. - P. 426-431.
63. Crittenden M. D. Intraoperative metabolic monitoring of the heart: I. Clinical assessment of coronary sinus metabolites. // Ann. Thorac. Surg. - 2012. - Vol. 72. - P. S2220-2226.
64. Chaturvedi R., Lincoln C, Gothard J. et al. Left ventricular dysfunction after open repair of simple congenital heart defects in infants and children: Quantitation with the use of a conductance catheter immediately after bypass // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2011. - Vol. 115. - P. 77-83.
65. Cooper M., Lombardini J. Elevated blood taurine levels after myocardial infarction or cardiovascular surgery. Adv. Exp. Med. Biol. - 2007. - Vol. 139.-P. 191-205.
66. Del Nido P. J., Wilson G. J., Mickle D. A. G. et al. The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection. A biochemical and histopathological assessment. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2005. - Vol. 89.-P. 689-699.
67. Doenst T., Schlensak Ch., Beyrersdorf F. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? // Ann. Thorac. Surg. - 2013. - Vol. 75. -P. 1668-1677.
68. Doetsch N. HTK-solution and L-tryptophan. Questions and answers. // Eurotransplant Newsletter. - 2004. - Vol. 76. - P. 22-24.
69. Engelman R. M. Retrograde continuous warm blood cardioplegia. // Ann. Thorac. Surg.-2005.-Vol. 51.-P. 180-181.

70. Follette D., Fey K., Buckberg G. D. et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 82. - P. 221-238.
71. Fujiwara T., Heinle J., Britton L. et al. Myocardial preservation in neonatal lambs: Comparison of hypothermia with crystalloid and blood cardioplegia // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 101. - P. 703-712.
72. Fujiwara T., Kurtts T., Anderson W., et al. Myocardial protection in cyanotic neonatal lambs // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol. 96. -P. 700-710.
73. Gates R. N., Laks H. L., Drinkwater D. C. et al. The microvascular distribution of cardioplegic solution in the piglet heart // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -2009. - Vol. 105. - P. 845-853.
74. Gates R. N., Laks H., Drinkwater D. C. et al. The microvascular distribution of cardioplegic solution in the piglet heart — retrograde vs. antegrade delivery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 105. - P. 845-853.
75. Gay W. A., Ebert P. A. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. // *Surgery.* - 2006. - Vol. 74. - P. 284-290.
76. Graffigna A.C.L., Nollo G., Rederzolli C. et al. Continuous monitoring of myocardial acid-base status during intermittent warm blood cardioplegia. // *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* - 2012. - Vol. 21. - P. 995-1001.
77. Grice W. N., Konishi T., Apstein C. S. Resistance of neonatal myocardium to injury during normothermic and hypothermic ischemic arrest and reperfusion. // *Circulation* - 2004- Vol. 76. (Suppl. 5) - P. 150.
78. Hamm C. W., Katus H. A. New biochemical markers for myocardial cell injury. // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2007. - Vol. 10. - P. 335-360.
79. Hammon J. W. Jr. Myocardial protection in the immature heart // *Ann. Thorac. Surg.* - 2009. - Vol. 60. - P. 839-842.
80. Hammon J. W., Graham T. P., Boucek R. J. et al. Myocardial adenosine triphosphate content as a measure of metabolic and functional myocardial protection in children undergoing cardiac operation // *Ann. Thorac. Surg.* - 2009. - Vol. 44. - P. 467-470.

81. Hanafy H. M., Allen B. S., Winkelmann B. S. et al. Warm blood cardioplegic induction: An underused modality // *Ann. Thorac. Surg.* -2010.- Vol. 58.-P. 1589-1594.
82. Hayashida N., Ikonomidis J. S., Weisel R. D. et al. The optimal cardioplegic temperature. // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2011. - Vol. 58. - P. 961-971.
83. Hearse D. J., Braimbridge M. V., Jynge P. Protection of the ischemic myocardium: cardioplegia. - New York, 2006.
84. Hearse D. J., Humphrey S., Bullock G. The oxygen paradox and the calcium paradox: Two facets of the same problem? // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2009. - Vol. 10.-P. 641-668.
85. Hearse D. J., Stewart D. A., Braimbridge M. V. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest - the importance of magnesium in cardioplegic infusates // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 75. - P. 877-885.
86. Hein S., Scheffold T., Schaper J. Ischemia induces early changes to cytoskeletal and contractile proteins in diseased human myocardium. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 110. - P. 89-98.
87. Hendry P. J., Labow R. S., Keon W. J. et al. A comparison of intracellular solutions for donor heart preservation. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -2009. - Vol. 105. - P. 667-675.
88. Ihnken K., Morita K., Buckberg G. D. et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping III. Comparison of the magnitude of damage by hypoxemia/reoxygenation versus ischemia/reperfusion // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 110. - P. 1182-1189.
89. Immer F. F., Stocker F. P., Seiler A. M. et al. Comparison of troponin-I and troponin-T after pediatric cardiovascular operation. *Ann. Thorac. Surg.* -2011. - Vol. 66. - P. 2073-2077.
90. Jaraiakani J. M., Nagatomo T., Langer G. A. The effect of calcium and high phosphate compounds on myocardial contracture in the newborn and adult

- rabbit // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2011. - Vol. 10. - P. 1017-1023.
91. Jennings R. B., Reimer K. A. The cell biology of acute myocardial ischemia. // *Ann. Rev. Med.* - 2012. - Vol. 42. - P. 225-246.
92. Jolly S., Kanr W., Hook B. et al Reduction of myocardial infarct size by neutrophil depletion: Effect of duration of occlusion // *Am. Heart. J.* - 2010. - Vol. 112.-P. 682-690.
93. Kallner G., Lindblom D., Forsell G. et al. Myocardial release of troponin T after coronary bypass surgery. (Abstract) // *Circulation.* - 2009. - Vol. 86 (Suppl. 1).-P. 1743.
94. Katus H., Remppis A., Scheffold T. et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and non-reperfused myocardial infarction. // *Am. J. Cardiol.* - 2010. - Vol. 67. -P. 1360-1367.
95. Katus H., Scheffold T., Remppis A. et al. Proteins of the troponin complex. // *Lab. Med.*- 2012.-Vol. 23.-P. 311-317.
96. Katus H., Schoepenthou M., Tanzee A. et al. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. // *Br. Heart J.* - 2008. - Vol. 65. - P. 259-264.
97. Kirklin J., Barratt-Boyes B. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / Eds. Kirklin J., Barrett-Boyes B. *Cardiac Surgery.* - New York; Churchill Livingstone, 2013. - P. 129-166.
98. Kjellman U., Bjork K., Ekroth R. et al. Addition of a-ketoglutarate to blood cardioplegia improve cardioprotection. // *Ann. Thorac. Surg.* - 2009. - Vol. 63.-P. 1625-1634.
99. Kober I. M, Obermayer R. P., Briill T. et al. Comparison of the solutions of Bretschneider, St. Thomas' Hospital and the National Institutes of Health for cardioplegic protection during moderate hypothermic arrest. // *Eur. Surg. Res.*-2012.-Vol. 30.-P. 243-251.
100. Kofsky E., Julia P., Buckberg G. D. et al. Studies of myocardial protection in the immature heart. V. Safety of prolonged aortic clamping with

- hypocalcemic glutamate/aspartate blood cardioplegia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 2011.-Vol. 101.-P. 33-43.
101. Kohman L. J., Veit L. J. Single-dose versus multidose cardioplegia in neonatal hearts. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2004. - Vol. 107. - P. 1512-1518.
102. Kresh J. Y., Nastala C, Bianchi C. et al. The relative buffering power of cardioplegic solutions. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2005. - Vol. 93. - P. 309-311.
103. Kronon M, Boiling K. S., Allen B. S. et al. The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 2007.-Vol. 114.-P. 1010-1019.
104. Kronon M., Allen B. S., Hernan J. et al. Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection // Ann. Thorac. Surg. - 2009. - Vol. 68.-P. 2285-2295.
105. Kronon M. T., Alien B. S., Rahman S. K. et al. Reducing postischemic reperfusion damage in neonates using a terminal warm substrate enriched blood cardioplegic reperfusate // Ann. Thorac. Surg. - 2011. - Vol. 70. - P. 765-770.
106. Kronon M. T., Allen B. S., Halldorsson A. et al. Delivery of a nonpotassium modified maintenance solution to enhance myocardial protection in stressed neonatal hearts: A new approach // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2012. -Vol. 123.-P. 119-129.
107. Ku K., Oku H., Alam M. S. et al. Prolonged hypothermic cardiac storage with histidine-ketoglutarate-tryptophan solution. // Transplantation - 2008. - Vol. 64.-P. 971-980.
108. Landymore R. W., Marvle A. E., Mac Aulay M. A. et al. Myocardial oxygen consumption and lactate production during antegrade warm blood cardioplegia // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2005. - Vol. 6. - P. 372-376.
109. Landymore R. W., Marvle A. E., Fris J. et al. Effect of intermittent delivery of warm blood cardioplegia on myocardial recovery. // Ann. Thorac. Surg. -

2004. - Vol. 57. - P. 1267-1272.
110. Lareau S., Boyle A. J., Stewart L. C. et al. The role of magnesium in myocardial preservation // *Magnes. Res.* - 2005. - Vol. 8. - P. 85-97.
111. Lipschultz S. E., Nader Rifai, Sallan S. E. et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. // *Circulation* - 2008. - Vol. 96. - P. 2641-2648.
112. Lichtenstein S. V., Abel J. G., Salerno T. A. Warm heart surgery and results of operations for recent myocardial infarction. // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 52. - P. 455-460.
113. Lichtenstein S. V., El Dalati H., Panos A. et al. Long cross-clamp times with warm heart surgery (letter). // *Lancet.* - 2003. - Vol. 1. - P. 1443.
114. Mair P., Mair J., Seibt I. et al. Cardiac troponin T: a new marker of myocardial tissue damage in bypass surgery. // *J. Cardiol. Vase. Anesth.* - 2005. - Vol. 7. - P. 674-678.
115. Mair J., Puschendorf B., Amidt J. et al. Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations. // *Br. Heart J.* - 2005. - Vol. 72. - P. 125-127.
116. McGowan F. X., Hung Cao-Danh, Takeuchi K. et al. Prolonged neonatal myocardial preservation with a highly buffered low-calcium solution. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 108. - P. 772-779.
117. Menasche P. Warm cardioplegia or aerobic cardioplegia? Let's call spade a spade. // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 58. - P. 5-6.
118. Menasche P., Fleury J. P., Droc L. et al. Metabolic and functional evidence that retrograde warm blood cardioplegia does not injure the right ventricle in human beings. // *Circulation.* - 2007. - Vol. 90 (Suppl 2). - P. 310-315.
119. Menasche P., Peynet J., Touchot B. et al. Normothermic cardioplegia: is aortic crossclamping still synonymous with myocardial ischemia? // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 54. - P. 472-478.
120. McCully J. D., Levitsky S. Mechanisms of in vitro cardioprotective action of magnesium on the aging myocardium. // *Magnes. Res.* - 2008. - Vol. 10. -

- P. 157-168.
121. Mullen J. C, Fremes S. E., Weisel R. D. et al. Right ventricle function: a comparison between blood and crystalloid cardioplegia. // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. - Vol. 43. - P. 17-24.
 122. Nomura F., Aoki M., Forbess J. M. et al. Myocardial self-preservative effect of heat shock protein on an immature lamb heart. // *Ann. Thorac. Surg.* -2010.-Vol. 68.-P. 1736-1741.
 123. Omokhodion S. I., Losekoot T. G., Jaiyesmi F. Serum creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme activities in perinatally asphyxiated newborns. // *Eur. Heart J.* - 2011. - Vol. 12. - P. 980-984.
 124. Partington M. T., Acar C, Buckberg G. et al. Studies of retrograde cardioplegia II: Nutritive blood flow distribution in normal and jeopardized myocardium // *J. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 97. - P. 613.
 125. Peters N.S., Severs N.J., Rothery S.M., et al. Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium // *Circulation.* - 2009. - Vol. 90.-P. 713-725.
 126. Puleo P. R., Guadagno P. A., Roberts R. et al. Sensitive rapid assay of subforms of creatine kinase MB in plasma. // *Clin. Chem.* - 2007. - Vol. 35. - P. 1452-1455.
 127. Rainio P., Sormunen R., Lepojarvi M. et al. Ultrastructural changes during retrograde warm and mild hypothermic blood cardioplegia for coronary bypass operations. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 110. - P. 81-88.
 128. Raman J. S., Bellomo R., Hayhoe M. Metabolic changes and myocardial injury during cardioplegia: a pilot study. // *Ann. Thorac. Surg.* - 2012. -Vol. 72.-P. 1566-1571.
 129. Reed M., Barak C, Malloy C. et al. Effects of glutamate and aspartate on myocardial substrate oxidation during potassium arrest // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 112. - P. 1651-1660.

130. Rolph T.P., Jones C.T. Regulation of glycolytic flux in the heart of the fetal guinea pig. // J. Dev. Physiol. - 2003. - Vol.5. - P. 31-39.
131. Romero T. E., Friedman W. F. Limited left ventricular response to volume overload in the neonatal period: A comparative study with the adult animal // *Pediatr.Res.*-2001.-Vol. 13.-P. 910-915.
132. Sakata J., Morishita K., Ito T. et al. Comparison of clinical outcome between histidine-ketoglutarate-tryptophan solution and cold blood cardioplegic solution in mitral valve replacement. // *J. Card. Surg.*, 2008. - Vol. 13. - P. 43-47.
133. Sawatari K., Kadoba K., Bergner B. et al. Influence of initial reperfusion pressure after hypothermic cardioplegic ischemia on endothelial modulation of coronary tone in neonatal lambs // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2003. - Vol. 101.-P. 777-782.
134. Sha Kerinia T., AH I. M., Sullivan J. A. Magnesium in cardioplegia: Is it necessary? // *Can. J. Surg.* - 2006. - Vol. 39. - P. 397-400.
135. Schmiedl A., Richter J., Schnabel A. Different preservation of myocardial capillary endothelial cells and cardiomyocytes during and after cardioplegic ischemia (25°C) of canine hearts. // *Path. Res. Pract.* - 2012. - Vol. 198. - P. 281-290.
136. Silverman N., Kohler J., Levitsky S. et al. Chronic hypoxemia depresses global ventricular function and predisposes to depletion of high energy phosphates during cardioplegic arrest: Implications for surgical repair of cyanotic congenital heart defects // *Ann. Thorac. Surg.* - 2004. - Vol. 37. -P. 304-308.
137. Singer D., Bretschneider H. J. Metabolic reduction in hypothermia: pathophysiological problems and natural examples. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2002. - Vol. 38. - P. 205-219.
138. Suleiman M. S., Fernando H. C, Dihmis W. et al. A loss of taurine and other amino acids from the ventricles of patients undergoing bypass surgery. // *Br. Heart J.* - 2004. - Vol. 69. - P. 241-245.

139. Taggart D., Hadjinikolas L., Hooper J. et al. Effects of age and ischemic times on biochemical evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 113. - P. 728-735.
140. Tasdemir O., Katircioglu S.F., Kucukaksu D.S., et al. Warm blood cardioplegia: ultrastructural and hemodynamic study. // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. - Vol. 56. - P. 305-311.
141. Teoh K. H, Christakis G. T., Weisel R. D. et al. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 91. - P. 888-895.
142. Tsukube T., McCully J. D., Federman M. et al. Developmental differences in cytosolic calcium accumulation associated with surgically induced global ischemia: Optimization of cardioplegic protection and mechanism of action // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 112. - P. 175-184.
143. Vaananen H. K., Syrjala H., Rahkila P. et al. Serum carbonic anhydrase III and myoglobin concentrations in acute myocardial infarction. // *Clin. Chem.* - 2006. - Vol. 36. - P. 635-638.
144. Van Nieuwenhoven F., Kleine A., Wodzig W. et al. // Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid binding protein. // *Circulation.* - 2007. - Vol. 92. - P. 2848-2854.
145. von Ludighausen M. Clinical anatomy of cardiac veins, *Vv. Cardiacae.* // *Surg. Radiol. Anat.* - 2007. - Vol. 9. - P. 159-168.
146. Warner K. G., Khuri S. F., Kloner R. A. et al. Structural and metabolic correlates of cell injury in the hypertrophied myocardium during valve replacement // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 93. - P. 741-754.
147. Wittnich C Age-related differences in myocardial metabolism affect response to ischemia. // *Am. J. Cardiovasc. Path.* - 2005. - Vol. 4. - P. 175-180.
148. Wittnich C, Maitland A., Vincente W. et al. Not all neonatal hearts are equally protected from ischemic damage during hypothermia // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol. 52. - P. 1000-1004.

149. Yau T. M., Ikonomidis J. S., Weisel R. D. et al. Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2007. - Vol. 105. - P. 833-844.
150. Yau T. M., Ikonomidis J. S., Weisel R. D. et al. Which techniques of cardioplegia prevent ischemia. // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2007. - Vol. 56.-P. 1020-1028.
151. Yee E. S., Ebert P. A. Effect of ischemia on ventricular function, compliance, and edema in immature and adult canine hearts // Surg. Forum. - 2009. - Vol. 30. - P. 250-252.