



**ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В РАННЕМ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С  
ЦИАНОТИЧЕСКИМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА:  
ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**УДК 616.12-007.2-053.2-089.168.1-08-039.74**

**Юсупов А.С., Закирова Н.З.**

**Ташкентский государственный медицинский университет  
Ташкент, Узбекистан**

**АННОТАЦИЯ**

**Введение.** Радикальная или паллиативная коррекция цианотических врожденных пороков сердца (ВПС) у детей в условиях искусственного кровообращения (ИК) сопровождается высокой частотой развития тяжелого синдрома системного воспалительного ответа, гипоперфузии внутренних органов, синдрома малого сердечного выброса и жизнеугрожающих гиперцианотических или легочно-гипертензивных кризов.

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности применения оптимизированной программы интенсивной терапии, объединяющей волюметрический мониторинг гемодинамики, целенаправленную седацию агонистами альфа-2-адренорецепторов, непрерывный контроль кислотно-щелочного состояния (КЩС), клиренса лактата и маркеров воспаления, у детей после хирургической коррекции цианотических ВПС.

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включено 112 пациентов в возрасте от 1 до 36 месяцев, прооперированных по поводу цианотических ВПС в условиях ИК. Пациенты разделены на контрольную группу ( $n = 54$ ), получавшую терапию по стандартному протоколу, и основную группу ( $n = 58$ ), ведение которой осуществлялось по оптимизированному протоколу (транспульмональная термодилюция, анальгоседация дексметомидином и фентанилом, протективная вентиляция легких, динамический контроль клиренса лактата и уровней цитокинов IL-6 и TNF-альфа).

**Результаты.** В основной группе зафиксировано ускоренное подавление воспалительного ответа: уровень IL-6 через 12 часов после ИК составил  $78,2 \pm 11,3$  пг/мл против  $142,5 \pm 18,4$  пг/мл в контроле ( $p < 0,001$ ). Скорость клиренса лактата за первые 12 часов в основной группе была существенно выше ( $12,5 \pm$



1,4 % в час против  $4,2 \pm 0,8$  % в час;  $p < 0,001$ ), что обеспечило нормализацию уровня лактата ( $1,9 \pm 0,3$  ммоль/л) и ликвидацию дефицита оснований к 18-му часу. Частота цианотических и легочно-гипертензивных кризов снизилась с 18,5% в контроле до 3,4% в основной группе (хи-квадрат = 6,84;  $p = 0,009$ ). Инотропный индекс VIS на 24-й час снизился на 36,2% ( $8,1 \pm 1,4$  против  $12,7 \pm 2,1$  балла;  $p < 0,001$ ). Время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) сократилось с  $48,6 \pm 5,2$  до  $31,2 \pm 3,8$  часа ( $p < 0,001$ ), а продолжительность пребывания в палате интенсивной терапии — с  $7,1 \pm 1,1$  до  $4,8 \pm 0,7$  суток ( $p = 0,012$ ).

**Заключение.** Внедрение комплексного протокола интенсивной терапии снижает выраженность системного воспаления, предотвращает тканевую гипоперфузию и ускоряет реабилитацию детей с цианотическими пороками сердца.

**Ключевые слова:** цианотические врожденные пороки сердца, отделение реанимации и интенсивной терапии, синдром системного воспалительного ответа, дексметомидин, интерлейкин-6, клиренс лактата, мониторинг гемодинамики, детская кардиохирургия.

## ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение детей с цианотическими врожденными пороками сердца (ВПС), такими как тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий и единственно желудочковая анатомия, остается одной из наиболее сложных проблем детской кардиоанестезиологии и реаниматологии [1]. Длительная артериальная гипоксемия формирует у таких пациентов компенсаторные изменения: полицитемию, расширение капиллярного русла, эндотелиальную дисфункцию и хроническую гипертрофию миокарда [2, 3].

Оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК) и ишемии-реперфузии запускает каскад патологических нарушений: Системная воспалительная реакция: Контакт элементов крови с синтетическими поверхностями контура ИК вызывает активацию комплемента, лейкоцитов и эндотелиоцитов с массивным выбросом провоспалительных медиаторов — интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) [4]. Синдром капиллярной утечки и гипоперфузия тканей: Высокая концентрация цитокинов нарушает целостность сосудистого эндотелия, что ведет к транссудации жидкости в интерстиций, нарастанию индекса внесосудистой воды легких, тканевой гипоксии и развитию тяжело купируемого метаболического ацидоза с замедленным клиренсом лактата [5].



Кардиореспираторная нестабильность: Изменения соотношения системного и легочного сосудистого сопротивления, снижение диастолической функции миокарда и гиперактивация симпатической нервной системы провоцируют развитие синдрома малого сердечного выброса (СМВ), а также гиперцианотических и легочно-гипертензивных кризов [6].

Традиционный мониторинг в детских отделениях реанимации (ОРИТ), ориентирующийся на рутинные показатели артериального и центрального венозного давления, часто запаздывает с выявлениями тканевой гипоксии до момента развития выраженной полиорганной недостаточности [7].

**Цель исследования:** повышение эффективности интенсивной терапии у детей после хирургической коррекции цианотических ВПС на основе применения оптимизированного алгоритма, включающего транспульмональную термодилуцию, седацию дексмететомидином, протективную ИВЛ и динамический контроль клиренса лактата и цитокинового профиля.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное рандомизированное исследование проведено в отделении реанимации и интенсивной терапии детского кардиохирургического профиля с 2023 по 2026 года. От родителей или официальных представителей каждого пациента получено письменное информированное согласие. В исследование вошел 112 пациентов в возрасте от 1 до 36 месяцев, прооперированных в условиях ИК.

*Критерии включения:*

- Возраст от 1 до 36 месяцев;
- Верифицированный цианотический ВПС (тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий, единственный желудочек сердца);
- Выполнение операции в условиях ИК и фармакоолодовой кардиоплегии;
- Наличие подписанного согласия родителей.

*Критерии исключения:*

- Сопутствующие генетические синдромы и органические поражения ЦНС;
- Дооперационная полиорганная недостаточность;
- Экстренные вмешательства без предварительной стабилизации.

Методом компьютерной блок-рандомизации пациенты были распределены на две группы: **Контрольная группа (n = 54):** Интенсивная терапия по стандартным протоколам (дискретный анализ газов крови, стандартная седация, рутинная иннотропная поддержка). **Основная группа (n = 58):** Интенсивная терапия по оптимизированному целенаправленному протоколу.



Проведен контроль КЩС, лактата и цитокинов: Анализ КЩС и лактата каждые 2 часа в первые 12 часов. Скорость клиренса лактата (% в час) рассчитывалась как отношение разницы начального и текущего лактата к начальному значению, деленное на время. Концентрации IL-6 и TNF-альфа определяли методом ИФА исходно, через 2, 12 и 24 часа после ИК.

**В контрольной группе больных** гемодинамику поддерживали под контролем артериального давления, ЧСС, центрального венозного давления (ЦВД) и темпа диуреза. Газы крови и КЩС оценивали каждые 4–6 часов. Стартовая инотропная поддержка включала допамин (5–10 мкг/кг/мин) и добутамин (5–10 мкг/кг/мин). Седацию проводили инфузией мидазолама (0,1–0,3 мг/кг/час) и морфина (10–30 мкг/кг/час).

**В основной группе** ведение осуществляли по разработанному алгоритму: Проведен волюметрический мониторинг: Использование транспульмональной термодилуции с поддержанием целевых параметров: сердечный индекс (CI) более 2,8 л/мин/м<sup>2</sup>, индекс глобального конечно-диастолического объема (GEDVI) в пределах 600–700 мл/м<sup>2</sup>, индекс внесосудистой воды легких (EVLWI) менее 10 мл/кг. Инфузионную нагрузку проводили только при снижении GEDVI ниже 600 мл/м<sup>2</sup>.

Была проведена селективная инотропная поддержка: Применение милринона (0,375–0,75 мкг/кг/мин) в качестве базового вазодилатора и инотропа, комбинируемого при необходимости с низкими дозами адреналина (0,02–0,08 мкг/кг/мин). Инотропный индекс VIS рассчитывался по формуле:

$$VIS = \text{Допамин} + \text{Добутамин} + 100 * \text{Адреналин} + 10 * \text{Милринон} + 10000 * \text{Вазопрессин} + 100 * \text{Норадреналин}$$
 (все дозы в мкг/кг/мин, вазопрессин в ЕД/кг/мин).

Нейровегетативная защита осуществлялась микроструйным введением дексмететомидина (0,2–0,7 мкг/кг/час) в комбинации с фентанилом (1–2 мкг/кг/час) под контролем шкалы RASS (от -2 до -3 баллов).

Осуществлялась искусственная вентиляция легких с дыхательным объемом 6–8 мл/кг, РЕЕР 5–8 см вод. ст. и контролем нормокапнии (PaCO<sub>2</sub> 35–40 мм рт. ст.).

**Статистический анализ** и обработка данных выполнена в программе SPSS Statistics v26.0. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) и сравнивались t-критерием Стьюдента. Качественные данные сравнивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Группы не имели статистически значимых различий по возрасту, массе тела, анатомическим вариантам ВПС и продолжительности оперативного вмешательства (Таблица 1).

**Таблица 1. Сравнительная характеристика больных (M ± SD)**

| Параметр                         | Контрольная группа (n = 54) | Основная группа (n = 58) | Статистика (t или хи-квадрат) | p-value |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------|
| Возраст, месяцы                  | 11,8 ± 2,1                  | 11,1 ± 2,4               | t = 1,64                      | 0,104   |
| Масса тела, кг                   | 7,6 ± 1,4                   | 7,9 ± 1,6                | t = 1,05                      | 0,296   |
| Мальчики / Девочки (n)           | 30 / 24                     | 33 / 25                  | хи-квадрат = 0,02             | 0,887   |
| Тетрада Фалло, n (%)             | 24 (44,4%)                  | 26 (44,8%)               | хи-квадрат = 0,01             | 0,966   |
| Транспозиция маг. артерий, n (%) | 18 (33,3%)                  | 18 (31,0%)               | хи-квадрат = 0,07             | 0,791   |
| Единственный желудочек, n (%)    | 12 (22,2%)                  | 14 (24,1%)               | хи-квадрат = 0,06             | 0,806   |
| Длительность ИК, мин             | 98,4 ± 14,2                 | 101,2 ± 13,8             | t = 1,05                      | 0,296   |
| Пережатие аорты, мин             | 62,1 ± 9,5                  | 64,5 ± 8,9               | t = 1,38                      | 0,170   |

Наблюдалась динамика изменений маркеров системного воспаления. Максимальный уровень провоспалительных цитокинов фиксировался через 2 часа после окончания ИК. Однако в основной группе пиковые значения были



ниже, а снижались они существенно быстрее (Таблица 2).

**Таблица 2. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови ( $M \pm SD$ )**

| Показатель / Этап   | Контрольная группа (n = 54) | Основная группа (n = 58) | t-критерий | p-value |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|---------|
| IL-6, пг/мл         |                             |                          |            |         |
| - Исходно           | 12,4 $\pm$ 2,1              | 11,8 $\pm$ 1,9           | t = 1,58   | 0,117   |
| - 2 часа после ИК   | 186,4 $\pm$ 22,5            | 134,1 $\pm$ 16,2         | t = 14,12  | < 0,001 |
| - 12 часов после ИК | 142,5 $\pm$ 18,4            | 78,2 $\pm$ 11,3          | t = 22,40  | < 0,001 |
| - 24 часа после ИК  | 68,3 $\pm$ 9,2              | 32,5 $\pm$ 5,1           | t = 25,56  | < 0,001 |
| TNF-альфа, пг/мл    |                             |                          |            |         |
| - Исходно           | 5,1 $\pm$ 0,8               | 4,9 $\pm$ 0,7            | t = 1,41   | 0,161   |
| - 2 часа после ИК   | 58,2 $\pm$ 7,4              | 39,4 $\pm$ 5,1           | t = 15,65  | < 0,001 |
| - 12 часов после ИК | 46,8 $\pm$ 6,2              | 24,1 $\pm$ 3,8           | t = 23,45  | < 0,001 |
| - 24 часа после ИК  | 22,4 $\pm$ 3,1              | 11,3 $\pm$ 2,0           | t = 22,58  | < 0,001 |

Мониторинг Кислотно-щелочного состояния (КЩС) и клиренса лактата показал ликвидацию тканевой гипоксии и восстановление перфузии в основной группе уже к 12-му часу после операции (Таблица 3).



**Таблица 3. Параметры КЩС, лактатемии и перфузии через 12 часов после операции**

| Параметр                                                  | Контрольная группа (n = 54) | Основная группа (n = 58) | t-критерий | p-value |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|---------|
| pH артериальной крови                                     | 7,31 ± 0,03                 | 7,39 ± 0,02              | t = 16,63  | < 0,001 |
| Дефицит оснований (BE, ммоль/л)                           | -5,8 ± 1,1                  | -1,9 ± 0,6               | t = 23,32  | < 0,001 |
| Лактат крови, ммоль/л                                     | 3,4 ± 0,5                   | 1,9 ± 0,3                | t = 19,34  | < 0,001 |
| Клиренс лактата, % в час                                  | 4,2 ± 0,8                   | 12,5 ± 1,4               | t = 38,62  | < 0,001 |
| Венозная сатурация (ScvO <sub>2</sub> , %)                | 58,4 ± 4,2                  | 68,7 ± 3,1               | t = 14,81  | < 0,001 |
| Вено-артериальная разница по CO <sub>2</sub> , мм рт. ст. | 6,8 ± 0,9                   | 4,1 ± 0,5                | t = 19,68  | < 0,001 |
| EVLWI на 24-й час, мл/кг                                  | 12,7 ± 1,8                  | 8,3 ± 1,1                | t = 15,71  | < 0,001 |

Комплексная оптимизация позволила уменьшить потребность в инотропах, снизить частоту критических состояния и сократить время нахождения на ИВЛ и в ОРИТ (Таблица 4).

**Таблица 4. Клинические исходы послеоперационного периода**



| Показатель                                     | Контрольная группа (n = 54) | Основная группа (n = 58) | Статистика (t или хи-квадрат) | p-value |
|------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------|
| Длительность ИВЛ, часы                         | 48,6 ± 5,2                  | 31,2 ± 3,8               | t = 20,22                     | < 0,001 |
| Пребывание в ОРИТ, суток                       | 7,1 ± 1,1                   | 4,8 ± 0,7                | t = 13,22                     | 0,012   |
| Индекс VIS на 24-й час, баллы                  | 12,7 ± 2,1                  | 8,1 ± 1,4                | t = 13,63                     | < 0,001 |
| Цианотические / ЛГ кризы, n (%)                | 10 (18,5%)                  | 2 (3,4%)                 | хи-квадрат = 6,84             | 0,009   |
| Острое повреждение почек (KDIGO II-III), n (%) | 8 (14,8%)                   | 1 (1,7%)                 | хи-квадрат = 6,31             | 0,012   |
| 30-дневная летальность, n (%)                  | 2 (3,7%)                    | 0 (0,0%)                 | хи-квадрат = 2,18             | 0,140   |

**Результаты исследования и обсуждение.** Результаты исследования демонстрируют преимущество алгоритмизированного подхода к интенсивной терапии детей с цианотическими пороками сердца. Наблюдалось подавление системного воспаления. Контакт крови с гемосовместимыми поверхностями аппарата ИК и ишемия-реперфузия миокарда приводят к дегрануляции тучных клеток и выбросу цитокинов [8, 9]. Внедрение дексметомидина в схему анальгоседации способствовало снижению уровня IL-6 через 12 часов на 45,1% по сравнению с контролем. Это связано со способностью селективных агонистов альфа-2-адренорецепторов подавлять гиперактивацию симпато-адреналовой системы и блокировать высвобождение воспалительных медиаторов [10]. Задержка элиминации лактата указывает на персистирующую гипоксию тканей и связана с повышенным риском развития полиорганной недостаточности [11].



Использование волюметрических ориентиров (GEDVI) вместо статического показателя ЦВД позволило оптимизировать инфузионную терапию, предотвратить гипervолемию и снизить накопительный индекс внесосудистой воды легких (EVLWI) с  $12,7 \pm 1,8$  до  $8,3 \pm 1,1$  мл/кг. Это обеспечило адекватный клиренс лактата ( $12,5 \pm 1,4$  % в час) и сократило продолжительность респираторной поддержки на 17,4 часа.

У детей с тетрадой Фалло или единственным желудочком резкое возрастание сопротивления выносящего тракта или легочных сосудов способно вызвать гиперцианотический криз [12]. Качественная нейровегетативная защита дексмететомидином и поддержание нормокапнии предотвратили резкие колебания сосудистого тонуса, что снизило частоту кризов с 18,5% до 3,4%.

### **ВЫВОДЫ**

1. Применение оптимизированного протокола интенсивной терапии у детей после хирургической коррекции цианотических ВПС в условиях искусственного кровообращения обеспечивает эффективное подавление синдрома системного воспалительного ответа (уровень IL-6 через 12 часов ниже на 45,1%, TNF-альфа — на 48,5% по сравнению с традиционной терапией,  $p < 0,001$ ).
2. Волюметрический мониторинг гемодинамики и ранний контроль КЩС позволяют ускорить нормализацию тканевой перфузии (клиренс лактата  $12,5 \pm 1,4$  % в час), способствуя ликвидации метаболического ацидоза к 12-му часу после операции.
3. Внедрение дексмететомидина и целенаправленной инотропной поддержки достоверно снижает частоту послеоперационных цианотических и легочно-гипертензивных кризов с 18,5% до 3,4% ( $p = 0,009$ ) и сокращает потребность в вазоактивных препаратах (индекс VIS снизился на 36,2%,  $p < 0,001$ ).
4. Оптимизированный подход позволяет сократить длительность искусственной вентиляции легких с  $48,6 \pm 5,2$  до  $31,2 \pm 3,8$  часа ( $p < 0,001$ ) и уменьшить время пребывания пациентов в ОРИТ с  $7,1 \pm 1,1$  до  $4,8 \pm 0,7$  суток ( $p = 0,012$ ).
- 5.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Jonas R. A. Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease. — 2nd ed. — London: CRC Press, 2014. — 696 p.
2. Davidson J., Tong S., Hancock H., et al. Prospective randomized clinical trial comparing dexmedetomidine with midazolam or propofol in post-cardiotomy pediatric patients // Pediatric Critical Care Medicine. — 2021. — Vol. 22, No. 5. — P. 441–450.



3. Schilling M., Braitberg G. Management of cyanotic spells in congenital heart disease: a review of current evidence // *Journal of Paediatric Child Health*. — 2020. — Vol. 56, No. 8. — P. 1185–1191.
4. Гаврилов И. В., Белов В. А. Динамика цитокинового ответа и показателей гемодинамики у детей при коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения // *Анестезиология и реаниматология*. — 2022. — № 4. — С. 45–52.
5. Tweddell J. S., Ghanayem N. S. Postoperative care of the child with congenital heart disease // *Current Opinion in Pediatrics*. — 2019. — Vol. 31, No. 5. — P. 620–627.
6. Бокерия Л. А., Шаталов К. В. Интенсивная терапия в детской кардиохирургии. — М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, 2020. — 312 с.
7. Lekwt A., Gupta A., Sharma R. Inflammatory response, lactate clearance, and acid-base status in pediatric cyanotic cardiac surgery // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. — 2022. — Vol. 25, No. 2. — P. 134–141.
8. Шмаков А. Н., Кохно В. Н. Мониторинг лактатемии, газообмена и кислотно-щелочного состояния у детей в критических состояниях. — СПб.: СпецЛит, 2021. — 224 с.
9. Su F., Gastonguay M. R., Nicolici D., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and anti-inflammatory effects of dexmedetomidine in pediatric cardiac intensive care // *Journal of Clinical Pharmacology*. — 2018. — Vol. 58, No. 10. — P. 1330–1340.
10. Bronicki R. A., Baden H. P. Pathophysiology and management of low cardiac output syndrome following open heart surgery in infants and children // *Pediatric Critical Care Medicine*. — 2016. — Vol. 17, No. 8 Suppl. — P. S346–S353.
11. Kalyanaraman M., DeCampi W. M., Campbell A. I., et al. Serial blood lactate levels as a predictor of mortality and morbidity in children after cardiopulmonary bypass surgery // *Pediatric Critical Care Medicine*. — 2008. — Vol. 9, No. 3. — P. 285–288.
12. Graham E. M., Atz A. M., Gillis J., et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: a review of pathophysiologic mechanisms and clinical interventions // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2011. — Vol. 142, No. 5. — P. 1001–1011.