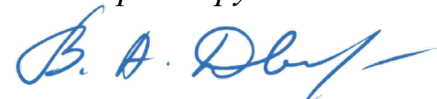


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Дворянчикова Виолетта Александровна

**Оптимизация результатов аортокоронарного шунтирования на основе
методики миниинвазивного экстракорпорального кровообращения**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Пасечник Игорь Николаевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОСТПЕРФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ И ПУТЯХ ЕГО ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Введение.....	15
1.2 Понятие о постперфузионном синдроме и его патогенез.....	15
1.3 Понятие о малой инвазивности хирургического вмешательства и ранней реабилитации.....	17
1.4 Понятие о миниинвазивном экстракорпоральном кровообращении.....	21
1.5 Преимущества миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.....	25
1.5.1 Снижение системного воспалительного ответа.....	30
1.5.2 Кровосберегающий потенциал миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.....	33
1.5.3 Предотвращение нарушений гемостаза и фибринолиза	34
1.5.4 Влияние миниинвазивного экстракорпорального кровообращения на показатели гемодинамики.....	38
1.5.5 Кардиопротективный потенциал миниинвазивного экстракорпорального кровообращения	40
1.5.6 Послеоперационная фибрилляция предсердий	41
1.5.7 Микроциркуляция и эндотелиальная функция	42
1.5.8 Функция респираторной системы	45
1.5.9 Предотвращение неврологических осложнений	45
1.5.10 Защита почек при кардиохирургических операциях	47

1.5.11 Защита других внутренних органов	48
1.5.12 Пациенты высокого риска	48
1.5.13 Летальность	49
1.5.14 Ускоренная послеоперационная реабилитация пациентов	50
1.5.15 Дискутабельные результаты исследований	51
1.6 Заключение	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. Характеристика исследования и групп пациентов	54
2.2 Методы исследования и протокол ведения пациентов	57
2.2.1 Предоперационная подготовка	57
2.2.2 Интраоперационное ведение пациентов	58
2.2.2.1 Анестезиологическое пособие	59
2.2.2.2 Экстракорпоральное кровообращение	61
2.2.2.3 Интраоперационное ведение пациентов в контрольной группе.....	63
2.2.2.4 Интраоперационное ведение пациентов в группе исследуемой стратегии.....	65
2.2.3 Послеоперационный период	70
2.2.4 Сбор клинико-лабораторных и инструментальных данных	73
2.2.5 Оценка тяжести состояния пациентов	80
2.2.6 Оценка скорости послеоперационного восстановления	80
2.2.7 Разработка алгоритма выбора стратегии ведения пациентов.....	80
2.2.8 Статистическая обработка данных	81
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	84

3.1 Исходные показатели в группах	84
3.2 Показатели гомеостаза в послеоперационном периоде.....	86
3.2.1 Системный воспалительный ответ	86
3.2.2 Показатели красной крови и выраженность гемодиллюции.....	88
3.2.3 Система гемостаза	91
3.3 Клинические показатели в послеоперационном периоде.....	93
3.3.1 Респираторная система.....	93
3.3.2 Сердечно-сосудистая система	94
3.3.3 Неврологические осложнения	97
3.3.4 Дисфункция других внутренних органов	100
3.3.5 Тяжесть состояния пациентов и сроки послеоперационного восстановления	102
3.4 Алгоритм периоперационного ведения пациентов.....	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	112
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания в течение многих лет являются ведущей причиной заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире [17]. Среди них ишемическая болезнь сердца занимает лидирующую позицию в структуре смертности. Аортокоронарное шунтирование является методикой выбора у пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий. По данным мировых реестров, в большинстве случаев данные операции невыполнимы без искусственного кровообращения [190]. Несмотря на развитие хирургии и совершенствование перфузионных методик, операции в условиях искусственного кровообращения по-прежнему высокотравматичны. Они сопровождаются более высоким риском развития нарушений гомеостаза в послеоперационном периоде в сравнении с другими операциями, даже при их плановом характере [35, 47, 56, 58, 59, 95]. В основе возникновения так называемого «постперфузионного синдрома», представляющего собой полиорганную дисфункцию в послеоперационном периоде, лежат активация и повреждение клеточных элементов крови. Они приводят к запуску каскада системного воспалительного ответа и нарушениям баланса в системе гемостаза [22]. Вынужденная гемодилюция, сопровождающая искусственное кровообращение, может приводить к гипергидратации тканей, снижению показателей гемоглобина и гематокрита, вызывать нарушения коагуляции и снижение доставки кислорода к органам [55]. Клинические проявления постперфузионного синдрома могут включать нарушение функции респираторной, сердечно-сосудистой системы, острое повреждение, неврологические расстройства различной степени выраженности [125]. Развитие полиорганной дисфункции у пациентов требуют более длительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, могут приводить к увеличению продолжительности госпитализации и

повышению госпитальной летальности [129]. В связи с этим внедрение новых методик периоперационного ведения пациентов, включающих как усовершенствование хирургической техники, так и модификацию анестезиологической и перфузионной стратегий, направленной на предотвращение постперфузионного синдрома, является чрезвычайно актуальным [20, 80, 116]. Стратегия миниинвазивного экстракорпорального кровообращения является одной из современных мультидисциплинарных концепций, направленных на снижение травматичности и повышение физиологичности вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Её задачи состоят в исключении, или минимизации воздействия потенциальных повреждающих факторов, присущих традиционным операциям с классическим искусственным кровообращением [72]. Методика включает применение закрытой, биосовместимой, минимизированной системы перфузии с центрифужным насосом, исключение контакта крови с воздухом, отказ от классической кардиотомной аспирации крови в сочетании с использованием современных подходов к периоперационному ведению пациентов, основанных на доказательной медицине [114]. На сегодняшний день количество рандомизированных проспективных исследований, рассматривающих комплексный подход к ведению пациентов, является недостаточным. Вышеизложенные аргументы свидетельствуют об актуальности целей и задач настоящей работы и востребованности её результатов.

Степень разработанности темы исследования

Предотвращение развития осложнений после операций на сердце является предметом многочисленных исследований. Первым шагом в направлении элиминации неблагоприятных факторов искусственного кровообращения стала разработка закрытых «минимизированных», «миниатюризированных» экстракорпоральных контуров, или МЭКК-систем с редуцированным объемом первичного заполнения контура, биосовместимым

покрытием, центрифужным насосом и системой для проведения кардиopleгии. Однако, эффективность изолированного модифицирования перфузионной стратегии оказалось недостаточно. Ввиду этого стала очевидной необходимость как совершенствования методологии применения данных систем, так внедрение системного подхода к периоперационному ведению пациентов со стороны хирургов и анестезиологов-реаниматологов. Стратегия миниинвазивного экстракорпорального кровообращения была разработана в 2016 году обществом специалистов миниинвазивных экстракорпоральных технологий (англ. Minimal invasive Extracorporeal Technologies International Society, MiECTiS) [75].

Компоненты стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения представляются патогенетически обоснованными в отношении предотвращения постперфузионного синдрома и, в то же время, требуют изменения стратегии хирурга, анестезиолога и перфузиолога. При интеграции миниинвазивного экстракорпорального кровообращения требуется дополнительное оборудование и квалификация персонала, в связи с чем, в большинстве стран данная методика широкого применения не получила [72].

Несмотря на очевидный благоприятный потенциал миниинвазивного экстракорпорального кровообращения, в настоящее время крупные проспективные рандомизированные исследования не проведены. Большинство авторов применяли отдельные меры оптимизации искусственного кровообращения, анестезиологического пособия и хирургической техники, но не комплексный мультидисциплинарный подход к ведению пациентов [118].

Количество работ, сравнивающих применение миниинвазивного экстракорпорального кровообращения с классическим подходом к периоперационному ведению пациентов, крайне мало. Единичные проспективные исследования были направлены на сравнение отдельных показателей в послеоперационном периоде и не включали комплексную оценку тяжести состояния пациентов. Сравнения результатов хирургического лечения в зависимости от исходного операционного риска также не проводили. В связи с вышеизложенными причинами, было выполнено настоящее исследование,

направленное на сравнение влияния стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения на результаты аортокоронарного шунтирования с традиционным подходом к ведению пациентов.

Цель и задачи исследования

Цель настоящей работы - улучшить результаты операций аортокоронарного шунтирования путем расширения мультимодальной схемы периоперационного сопровождения пациентов с применением стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

Задачи исследования:

1. Определить показатели гомеостаза у пациентов после аортокоронарного шунтирования при традиционном подходе к их периоперационному ведению и в случае применения стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

2. Оценить клиническое течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования при традиционном подходе и при использовании стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

3. Сравнить послеоперационные показатели гомеостаза и клинические показатели в зависимости от выбранной стратегии периоперационного ведения пациентов.

4. Разработать алгоритм выбора стратегии периоперационного ведения пациентов в зависимости от исходной оценки операционного риска по шкале EuroSCORE II.

Научная новизна

Настоящая работа является первым рандомизированным проспективным исследованием, в котором была произведена оценка показателей гомеостаза и клинических показателей в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование с применением комплексной стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения. Подход к ведению пациентов включал применение закрытого миниинвазивного экстракорпорального контура с центрифужным насосом и биосовместимым покрытием, использование устройства, элиминирующего воздух из венозной линии, обязательную обработку кардиотомной крови при помощи аппарата аутогемотрансфузии перед возвратом пациенту, совместный контроль и управление преднагрузкой и кровопотерей всей операционной бригадой, включая хирургов, анестезиолога, перфузиолога, рестриктивный подход к инфузионной терапии в доперфузионном периоде, категорический отказ от болюсного введения препаратов в пользу продленной инфузии, кровяную гиперкалиевую нормотермическую перемежающуюся кардиopleгию, протективную искусственную вентиляцию легких во время экстракорпорального кровообращения, применение кинетического дренажа корня аорты, функционирующего за счет разрежения, создаваемого центрифужным насосом, первичное заполнение экстракорпорального контура растворами, соответствующими требованиями современных рекомендаций.

В исследовании впервые была использована мультимодальная оценка послеоперационных показателей, которая включала одновременное сравнение лабораторных, инструментальных и клинических данных. Впервые было произведено сравнение выраженности полиорганной дисфункции, тяжести состояния пациентов, скорости послеоперационного восстановления при классическом подходе к ведению пациентов с использованием искусственного кровообращения и при использовании комплексной стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

Впервые был разработан алгоритм принятия решения относительно выбора стратегии ведения пациентов в зависимости от исходного операционного риска по шкале EuroSCORE II.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данном исследовании показано благоприятное влияние миниинвазивного экстракорпорального кровообращения на результаты аортокоронарного шунтирования снижения выраженности нарушений гомеостаза, предотвращения дисфункции дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной системы и почек в раннем послеоперационном периоде.

Продемонстрирован вклад применения стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения в сокращение сроков, необходимых для послеоперационного восстановления пациентов.

На основе данного исследования выработаны рекомендации по оптимизации периоперационного ведения пациентов с различным операционным риском. Доказана целесообразность исключительного применения миниинвазивного экстракорпорального кровообращения у пациентов высокого и умеренного операционного риска.

Подтверждены преимущества применения миниинвазивного экстракорпорального кровообращения как комплексной мультидисциплинарной стратегии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на госпитальном наблюдении пациентов, перенёвших аортокоронарное шунтирование с применением двух различных стратегий их периоперационного ведения. При проведении исследования были использованы клинические, лабораторные и инструментальные показатели, производилась обработка результатов при

помощи современных статистических методов. Были использованы опросники пациентов, а также шкалы, предназначенные для определения степени выраженности полиорганной дисфункции и тяжести состояния пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Выбор стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения при её комплексной реализации сопровождается меньшей выраженностью нарушений гомеостаза в послеоперационном периоде, в сравнении с традиционным подходом к периоперационному ведению пациентов с применением классического искусственного кровообращения.

2. Стратегия миниинвазивного экстракорпорального кровообращения позволяет добиться улучшения клинического течения послеоперационного периода в сравнении с традиционным подходом к ведению пациентов с применением классического искусственного кровообращения.

3. Вследствие вышесказанного, выбор стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения является приоритетным, независимо от исходного операционного риска пациентов.

4. В случае отсутствия возможности реализации стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения, у пациентов с низким операционным риском по шкале EuroSCORE II допустимо применение традиционного подхода с классическим искусственным кровообращением.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология – области науки, занимающейся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями,

вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями. Диссертация соответствует паспорту научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования сформулированы на основании проведенного анализа достаточного клинического материала. При проведении диссертационного исследования были использованы современные методы обработки и анализа данных, которые позволили выполнить задачи, поставленные в исследовании. Достоверность результатов была верифицирована в соответствие с современными принципами доказательной медицины.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ от 18 июня 2020 года (протокол № 2).

Диссертационное исследование было одобрено на заседании этического комитета при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ от 19 мая 2020 года (протокол № 02-1/2020).

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, используются при обучении ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов курсов повышения квалификации на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Материалы данного исследования были представлены в докладах на научно-практических конференциях, в том числе на Второй конференции Междисциплинарного научного хирургического общества «ФАСТ ТРАК» (2016 г.), I Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов «Междисциплинарный подход в анестезиологии и реаниматологии» (2016 г.),

XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (2016 г.), XVIII Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (2021 г.), XIX Съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2021 г.).

Диссертационная работа обсуждена на совместном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, отделения кардиохирургии с сосудистыми койками ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ 02.02.2022г. (протокол №2).

Методика МиЭКК внедрена и активно применяется в практической деятельности отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 работ. Среди них 3 статьи, отражающие результаты диссертации, в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета и Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 статья в издании, индексируемом международными базами, 2 обзорные статьи и 3 публикации в сборниках материалов научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 16 таблицами. Перечень цитируемой литературы содержит 59 работ отечественных и 192 работы зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОСТПЕРФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ И ПУТЯХ ЕГО ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Введение

Болезни системы кровообращения на сегодняшний день лидируют по показателям заболеваемости как в России, так и во всем мире [17]. В последние годы отмечается значительное повышение доступности медицинской помощи пациентам данного профиля, включая операции на сердце, и наблюдается общая тенденция к снижению периоперационной летальности в кардиохирургических стационарах [11]. Вместе с тем сохраняет актуальность проблема полиорганной дисфункции после операций на сердце, и именно она определяет тяжесть состояния пациентов в послеоперационном периоде. В большинстве случаев нарушения функций органов и систем бывают транзиторными, однако их следствиями могут стать увеличение сроков пребывания в ОРИТ, длительности госпитализации и снижение качества жизни пациентов [60].

1.2 Понятие о постперфузионном синдроме и его патогенез

Постперфузионный синдром представляет собой комплекс нарушений функции различных органов и систем, наблюдающихся после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) [20]. Среди его проявлений - сердечная недостаточность (как систолическая, так и диастолическая), дыхательная недостаточность («постперфузионные легкие»), повышение риска развития инфекции), острое повреждение почек, церебральная дисфункция (нейрокогнитивные расстройства, нарушение мозгового кровообращения), нарушения системы гемостаза (тромбоцитарная дисфункция, коагулопатия, фибринолиз), различные метаболические

расстройства [47, 80, 125]. Послеоперационная полиорганная дисфункция развивается в результате совместного воздействия хирургической травмы на организм и негативных эффектов ИК [7, 94]. Несмотря на значительное совершенствование методики перфузии, ИК по-прежнему остается нефизиологичной процедурой. Ключевыми патофизиологическими звеньями постперфузионного синдрома являются контакт крови с инородной поверхностью контура ИК и воздухом, попадание крови из операционной раны в системную циркуляцию, тканевые и воздушные микроэмболии, механическая травма клеток крови, гемодилюция, гипероксия, нефизиологичные кровотоки и распределение объема циркулирующей крови (ОЦК), гипоперфузия внутренних органов, системная гепаринизация с последующей реверсией, гипотермия [10].

Главным триггером постперфузионного синдрома является системный воспалительный ответ (СВО). В результате операционной травмы и контакта крови с инородной поверхностью контура ИК запускается каскад активации системы комплемента, калликреин-кининовой системы, коагуляции и фибринолиза, происходит активация лейкоцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия, результатом чего становятся нарушение проницаемости сосудов, интерстициальный отек, коагулопатия, расстройства тромбоцитарного гемостаза и нарушения микроциркуляции [19, 50, 110, 176]. Гипероксия, которая может наблюдаться при начале ИК, инициирует свободнорадикальное окисление [200]. Эти явления могут усугубляться гипотермией, несмотря на ее органопротективное предназначение [1, 61, 166].

Немалый вклад в развитие СВО и нарушений гемостаза вносит возврат излившейся в операционную рану крови в системную циркуляцию. Раневая кровь контактирует с тканями организма и инородными поверхностями, подвергается механической травме и смешивается с воздухом [15, 38]. Это вызывает гемолиз, запуск каскада коагуляции и фибринолиза, активацию тромбоцитов и лейкоцитов. В системный кровоток попадает большое количество провоспалительных цитокинов, эмбологенных липидных

субстанций и воздушных микроэмболов, которые не всегда задерживаются фильтрами [87, 137, 243].

Другим патологическим фактором ИК является гемодилюция [12]. Первоначально считалось, что инфузионная нагрузка в условиях хирургической травмы улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей и позволяет снизить кровопотерю. В дальнейшем была установлена необходимость оптимизации инфузионной нагрузки, поскольку гемодилюция была ассоциирована с развитием послеоперационных осложнений и летальными исходами [8, 36, 54, 157]. Одномоментное поступление избытка жидкости в сосудистое русло во время начала ИК вызывает снижение гематокрита и доставки кислорода к тканям, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем, перемещение жидкости в интерстиций с развитием отека [4, 150].

1.3 Понятие о малой инвазивности хирургического вмешательства и ранней реабилитации

Благодаря развитию медицины и внедрению новых технологий, в человеческой популяции наблюдается рост продолжительности жизни, что закономерно приводит к увеличению количества пациентов пожилого возраста, обращающихся за медицинской помощью [16, 28, 56]. При их подготовке к хирургическому вмешательству у данных пациентов часто выявляют коморбидность и признаки синдрома астении, характеризующегося повышенным индексом хрупкости (англ. frailty index) [30, 41]. Совершенствование хирургических методик позволило на сегодняшний день значительно повысить радикальность проводимых операций [195]. В то же время, задачи современной хирургии включают не только устранение причины основного заболевания, но и предотвращение периоперационных осложнений, а также быстрое послеоперационное восстановление пациента. Подходы к ведению пациентов, направленные на сокращение периода, необходимого для послеоперационной реабилитации, были объединены в концепции ускоренного

восстановления после хирургического вмешательства (англ. Enhanced Recovery After Surgery, Fast Track) [71]. Философия Fast Track-хирургии заключается в снижении количества осложнений и сокращении сроков госпитализации пациентов при максимальном сохранении радикальности хирургического вмешательства [228]. Примеры успешной оптимизации периоперационного периода в кардиохирургии можно встретить в публикациях, начиная с 90-х годов XX века [139]. В настоящее время протоколы ускоренного восстановления после хирургического вмешательства и миниинвазивный подход за рубежом широко внедряют в ведущих сердечно-сосудистых центрах [164]. Подходы к ведению пациентов при операциях на сердце значительно отличаются от других областей хирургии, в связи с чем в 2019 году были опубликованы клинические рекомендации, прицельно посвященные применению концепции ускоренного восстановления после хирургического вмешательства в кардиохирургии [138]. Необходимость дальнейшего совершенствования данных программ для кардиохирургических пациентов сохраняется и по сей день, ввиду этого проспективные исследования в данном направлении остаются востребованными [152].

Одним из показателей успешного раннего восстановления пациента является своевременная экстубация после хирургического вмешательства. В ранних работах критерием соответствия протоколам ускоренного восстановления после хирургического вмешательства в кардиохирургии считали продолжительность послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) не более 6 часов [104]. Дальнейшие исследования продемонстрировали возможность экстубации пациентов сразу после окончания операций на сердце (на операционном столе) [108, 127, 193, 235]. В 2017 году коллектив авторов из США разработал модель прогнозирования успеха экстубации пациента в операционной на основе мультивариативного логистического регрессионного анализа 1518 клинических случаев [234]. Среди независимых предикторов успешной экстубации на операционном столе были выявлены более молодой возраст, меньший индекс массы тела (ИМТ), более

высокие показатели альбумина сыворотки перед операцией, отсутствие хронических заболеваний легких, отсутствие сахарного диабета, применение миниинвазивного хирургического доступа, изолированное АКШ и плановый характер вмешательства. В последующем данная модель была пересмотрена и была разработана шкала, которая включала как предоперационные, так и интраоперационные факторы (Таблица 1). Согласно её, у пациентов, получивших отрицательные значения баллов, шансы успешной экстубации на столе минимальны, в то время, как значение > 5 является предиктором успеха экстубации на столе с высокой вероятностью.

Таблица 1 – Модель прогнозирования успешной экстубации пациента в операционной после кардиохирургических вмешательств [234]

Предикторы экстубации	Баллы
Предоперационные характеристики	
Возраст, лет	
40-49	+3
50-59	+2
60-69	+1
> 70 0 (рефференс)	0
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)	
< 25	+3
25-30	+2
30-35	+1
>35 (рефференс)	0
Сахарный диабет	-2
Минидоступ (отсутствие полной стернотомии)	+4

Продолжение Таблицы 1

Тип операции	
Изолированное АКШ (рефференс)	0
Изолированное ПАК	-4
Изолированное ПМК	-1
Сочетанная операция	-3
Другие операции	-3
Плановый характер вмешательства	+2
Интраоперационные характеристики	
Дозировка фентанила от 500 мкг	-2
Применение нескольких ингаляционных анестетиков	+2

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ПАК – протезирование аортального клапана, ПМК – протезирование митрального клапана

Несмотря на разработку прогностической шкалы и отдельные сообщения об успешном применении экстубации кардиохирургических пациентов на операционном столе, данная стратегия широкого применения не получила. Согласно текущим клиническим рекомендациям по ведению кардиохирургических пациентов, критериями их ранней экстубации по-прежнему считается отлучение от респиратора в течение первых 6 часов после окончания операции [138].

Помимо исходного состояния пациентов, сроки послеоперационной реабилитации, безусловно, зависят от степени травматичности хирургического вмешательства. В 1997 году было организовано Международное общество специалистов миниинвазивной кардиоторакальной хирургии (англ. International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery, ISMICS), задачей которого стала глобализация малоинвазивных подходов в кардиоторакальной хирургии на основе доказательной медицины [117]. Представления о малой инвазивности за последние годы претерпело значительные изменения. Первоначально под миниинвазивными операциями понимали вмешательства с уменьшенным

хирургическим доступом, которые сравнивали с выполнением манипуляций через замочную скважину (англ. keyhole surgery, keyhole approach) [148]. Впоследствии стало очевидным, что сокращения хирургической травмы при выполнении доступа недостаточно для достижения хорошего клинического результата. Помимо инноваций в хирургической технике потребовался комплексный мультидисциплинарный подход, направленный на совершенствование защиты организма от хирургической травмы [75]. На сегодняшний день понятие малоинвазивного подхода к пациентам распространяется не только на методику выполнения операции, но и на стратегию её анестезиологического и перфузионного обеспечения [82].

1.4 Понятие о миниинвазивном экстракорпоральном кровообращении

Неотъемлемой составляющей малоинвазивного подхода в кардиохирургии является предотвращение влияния на организм пациента негативных факторов, сопровождающих ИК [78]. Анализ патогенетических звеньев постперфузионного синдрома постепенно привел к разработке модели миниинвазивного экстракорпорального кровообращения (МиЭКК) в качестве альтернативы классической стратегии ведения пациентов [93].

Первым шагом в направлении элиминации неблагоприятных факторов ИК была разработка закрытых «минимизированных», или «миниатюризированных» экстракорпоральных контуров (МЭКК) с биосовместимым покрытием, центрифужным насосом и системой для проведения кардиоплегии [25, 147]. На данном этапе история формирования стратегии МиЭКК тесно переплетается с внедрением в практику экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности (англ. Extracorporeal Life Support, ECLS). В отечественной литературе в качестве синонима экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности в большей степени используется понятие экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [168]. В то же время, согласно определению международной организации

специалистов экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности (англ. Extracorporeal Life Support Organization, ELSO), современное понятие экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности гораздо шире, и помимо ЭКМО включает в себя экстракорпоральную сердечно-легочную реанимацию, активное и пассивное экстракорпоральное декарбоксилирование и перфузию донорского организма [124].

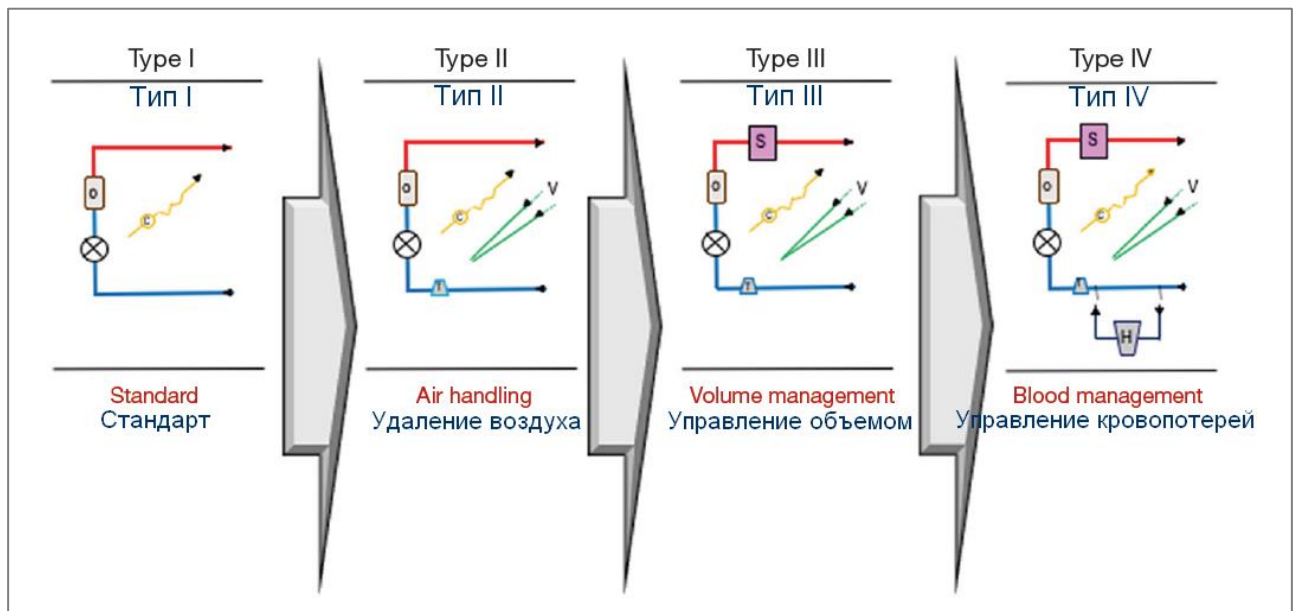
Первый случай применения закрытой системы экстракорпорального кровообращения с центрифужным насосом в виде вено-артериальной ЭКМО был зарегистрирован более 50 лет назад. В дальнейшем экстракорпоральный контур был дополнен модулем для кровяной перемежающейся кардиopleгии (по методике А. Calafiore), что позволило использовать данные системы для обеспечения экстракорпорального кровообращения при операциях на сердце [111, 244]. Несмотря на то, что при использовании МЭКК наблюдалось уменьшение ряда осложнений при кардиохирургических вмешательствах, этого оказалось недостаточно [150]. В некоторых работах достоверных преимуществ МЭКК получено не было, а ряд авторов описывал развитие неблагоприятных событий, непосредственно связанных с методикой [206]. Ввиду этого, в последующем дизайн МЭКК был усовершенствован, в экстракорпоральный контур была включена воздушная ловушка венозной линии и были разработаны модификации, позволяющие произвести быструю конверсию в классическое ИК при аварийной ситуации [121, 156]. Кроме того, была пересмотрена методология применения МЭКК, поскольку многофакторность «постперфузионного синдрома» не вызывала сомнений, и для его предотвращения требовалось комплексное воздействие на все его звенья [72, 219]. В 2014 году ведущими мировыми экспертами в области сердечно-сосудистой хирургии, анестезиологии и перфузиологии было организовано международное общество специалистов мининвазивных экстракорпоральных технологий (англ. Minimal invasive Extracorporeal Technologies International Society, MiECTiS), которое в 2016 году опубликовало позиционный документ (англ. position paper), содержащий определение МиЭКК и систематизацию

мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов [80]. Наличие закрытого контура экстракорпоральной системы, необходимость управления преднагрузкой и кровопотерей требуют адаптации хирургической и анестезиолого-реанимационной тактики [75]. На сегодняшний день стратегия МиЭКК представляет собой инструмент терапии. Она включает не только применение экстракорпорального мини-контура с соблюдением необходимых мер безопасности со стороны хирурга, анестезиолога и перфузиолога, но и следование принципам ведения пациента, основанным на доказательной медицине [81]. При МиЭКК рекомендовано применять расширенный прикроватный мониторинг, включая контроль коагуляции, и принципы целенаправленной перфузии [80]. Сами по себе характеристики контура МиЭКК предполагают реализацию командной стратегии с заблаговременной разработкой четкого сценария действий, постоянной коммуникацией и своевременным принятием решения о возможной конверсии в классическое ИК [42].

Несмотря на то, что понятие МиЭКК выходит за рамки перфузионной техники, применение специального экстракорпорального контура является основой стратегии. Существуют строгие требования к дизайну экстракорпорального контура, основанные на многолетнем опыте работы с МЭКК. В позиционном документе приведена классификация контуров МиЭКК (Рисунок 1), ранее разработанная коллективом авторов из Греции [73]. Согласно ей, существуют четыре типа контуров МиЭКК:

- I тип – закрытая система, состоящая из магистралей, центрифужного насоса, оксигенатора с терморегулирующим устройством и системы для проведения кардиоплегии (аналогична дизайну систем ЭКМО);
- II тип – контур I типа, дополненный венозной воздушной ловушкой и системой дренирования полостей сердца (безопасное выполнение хирургических манипуляций в условиях закрытого экстракорпорального контура);

- III тип – сочетание компонентов контура II типа с наличием мягкого коллабирующего венозного резервуара (возможность управления ОЦК);
- IV типу – модульные системы, представляющие собой систему II, или III типа, дополненную интегрированным в экстракорпоральный контур твердым венозным резервуаром, выключенным из общей циркуляции (возможность экстренной конверсии в классическое ИК, или кратковременного планового переключения на классическое ИК при этапе операции, сопровождающемся риском воздушной эмболии, или кровопотери).



Схематическое изображение компонентов экстракорпорального контура: O – оксигенатор, X – центрифужный насос, C – система кардиоплегии, V – система дренирования (англ. vent) корня аорты, левых отделов сердца, или легочных сосудов, T – воздушная ловушка/устройство для удаления воздуха, S – мягкий (англ. soft-shell) резервуар; H – твердый венозный резервуар (англ. hard-shell)

Рисунок 1 – Эволюция контуров МиЭКК. Адаптировано из Anastasiadis и др., 2019 г. [80]

1.5 Преимущества миниинвазивного экстракорпорального кровообращения

Главным предназначением основных компонентов экстракорпорального контура и всей стратегии МиЭКК является стремление исключить, либо значительно снизить инициацию триггеров постперфузионного синдрома [105]. Благоприятное влияние стратегии МиЭКК обусловлено сочетанием миниинвазивного дизайна экстракорпорального контура с реализацией подходов к ведению пациентов, основанных на доказательной медицине и повышающих безопасность вмешательства [80]. Благодаря замене роликового насоса на центрифужный, уменьшению площади экстракорпорального контура, наличию биосовместимого покрытия, отсутствию твердого венозного резервуара и отказу от кардиотомной аспирации стало возможным уменьшить нежелательный контакт крови пациента с инородной поверхностью и воздухом, снизить выраженность гемодилюции за счет уменьшения объема первичного заполнения контура, значительно сократить повреждение клеточных элементов и выраженность СВО [75]. Применение дифференцированного подхода к управлению прероднагрузкой и кровопотерей, использование малообъемной кардиоплегии, нормотермической целенаправленной перфузии, протективной ИВЛ и мультимодального мониторинга совместно с модифицированием экстракорпорального контура позволяет получить максимальную терапевтическую эффективность МиЭКК [74].

Исследования влияния стратегии МиЭКК на результаты лечения пациентов по-прежнему остаются немногочисленными. На сегодняшний день существует менее 40 оригинальных публикаций, посвященных МиЭКК. Среди них рандомизированные проспективные исследования, направленные на оценку клинического результата применения МиЭКК при АКШ, являются единичными. Например, работа Ali и соавт. посвящена исключительно оценке затрат на лечение пациентов, без анализа клинических показателей [66].

Исследования Carozza и соавт. (2020 г.), Anastasiadis и соавт. (2017 г.) были направлены на разработку рекомендаций по применению МиЭКК, а не оценку эффективности методики [79, 113]. Carozza и соавт. (2020 г.) описывают собственный протокол ведения пациентов, а Anastasiadis и соавт. (2017 г.) приводят оценку необходимого объема «кривой обучения» для использования МиЭКК. По данным авторов, минимальное количество операций с МиЭКК для достижения наилучших результатов составляет не менее 50 вмешательств. В другой своей работе Anastasiadis и соавт. (2017 г.) приводят обоснование принципов целенаправленной перфузии при МиЭКК [78]. Проспективные исследования Anastasiadis (2015 г.) и Basciani (2016 г.), ретроспективные анализы Berretta P. (2019 г.), Gunaydin S. (2020 г.) и Starinieri (2017 г.) оценивают результаты применения МиЭКК при хирургической коррекции клапанной патологии сердца [73, 97, 105, 154, 233]. В сравнении с операциями АКШ, вмешательства на клапанах сердца сопровождаются дополнительными факторами хирургического риска, требуют иного подхода к дренированию полостей сердца, аорты, легочных сосудов и управлению кровопотерей, а в ряде случаев – временной конверсии в классическое ИК [133, 203]. Применение роликовых насосов, кристаллоидной кардиopleгии, гипотермии, твердого кардиотомного резервуара и наличие контакта крови с воздухом не позволяет проводить сравнение результатов указанных работ с исследованиями МиЭКК при АКШ. Некоторые авторы используют понятие МиЭКК при отсутствии фактической реализации комплексной стратегии, либо при использовании иных алгоритмов. Например, Vaumbach и соавт. (2014 г.) ограничивались применением мини-контуров, Ellam и соавт. (2019, 2020, 2021 г. г.) использовали кардиотомную аспирацию при МиЭКК без обработки крови при помощи аппарата аутогемотрансфузии, Media (2020 г.) и Modrau (2020 г.) применяли роликовый насос для дренирования корня аорты. Ретроспективный анализ Rufa и соавт. (2015 г.) не содержит информации о методологии проведения МиЭКК, в частности, о методе дренирования корня аорты, способе управления объемной нагрузкой и кровопотерей [225]. В исследовании

Федерякина и соавт. (2016 г.), демонстрирующего снижения СВО при МиЭКК, у всех пациентов применяли фармако-холодовую кристаллоидную кардиоплегию [18]. Применение кристаллоидной кардиоплегии, за исключением её малообъемных методик, не позволяет реализовать рестриктивный подход к волемической нагрузке, вносит вклад в развитие гемодилуции и СВО [245].

Winkler и соавт. (2017 г.) провели ретроспективный анализ крупного реестра (2130 пациентов), согласно которому уровень летальности у пациентов с МиЭКК оказался сопоставимым с общей летальностью в человеческой популяции, однако, рассмотренные ими хирургические вмешательства были проведены в период с 2005 по 2010 г. г. В данный период понятие МиЭКК еще не было сформулировано, следовательно, соблюдение алгоритмов и требований к экстракорпоральному контуру не было обязательным, что не позволяет верифицировать соответствие применяемой методики МиЭКК [245].

Другой крупный ретроспективный анализ был опубликован Saha и соавт. (2019 г.) [226]. При сравнении применения МиЭКК у 229 пациентов с 524 случаями классического ИК были выявлены меньшая потребность в гемотрансфузии и меньшее количество осложнений в группе МиЭКК. Данное исследование сопровождалось ограничениями, которые не позволяют рассматривать его в качестве анализа эффективности МиЭКК. Протоколы проведения кардиоплегии у пациентов, участвующих в исследовании были различными. Для проведения МиЭКК применяли экстракорпоральный контур «ROCsafe mini-HLM system» (Terumo, США), дизайн которого не предполагает использование кинетического дренажа корня аорты. Аспирация при помощи роликового насоса противоречит стратегии МиЭКК, поскольку вносит вклад в повреждение и активацию клеток крови, может быть причиной микроэмболий, агравировать явления СВО и гемолиза.

Два обсервационных исследования Argiriadou и соавт. (2019, 2020 г. г.) показали сохранение функции системы гемостаза при МиЭКК, но не содержали сравнения с контрольной группой [90, 91].

Erdoes и соавт. (2018 г.) показали эффективность МиЭКК в отношении сохранения генерации фибриногена, однако, группы наблюдения включали как пациентов после АКШ, так перенесших хирургическую коррекцию клапанной патологии [140].

Корнев и соавт. (2019, 2020 г. г.) продемонстрировали преимущество МиЭКК в виде предотвращения патологического тромбообразования и меньшего угнетения естественного фибринолиза, однако, данные исследования ограничивались сравнением лабораторных показателей без клинических данных [32, 33].

Аверина и соавт. (2022 г.) описали клинический случай успешного применения контура МиЭКК при реконструкции торакоабдоминального отдела аорты [2].

Sardu С. и соавт. (2020 г.) провели многоцентровое рандомизированное исследование, посвященное оценке подхода к периоперационному ведению пациентов с сахарным диабетом [227]. Совместное применение МиЭКК и назначение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2-I) характеризовалось благоприятным кумулятивным эффектом, что выражалось меньшими проявлениями СВО и благоприятными отдаленными показателями заболеваемости и выживаемости пациентов.

Condello и соавт. (2021 г.) описали более высокие показатели доставки кислорода у 30 пациентов при МиЭКК в сравнении с 30 случаями классического ИК во время операций АКШ по поводу тяжелого поражением коронарного русла [122].

Проспективное сравнение 2-х групп из 30 пациентов, проведенное Anastasiadis и соавт. (2016 г.), продемонстрировало более высокие показатели качества жизни у пациентов после МиЭКК через 1 и 3 месяца в сравнении с классическим ИК.

Малое количество проспективных рандомизированных исследований, небольшое количество наблюдений и исследование в них лишь отдельных параметров не позволяет говорить о наличии достаточной доказательной базы в

отношении клинической эффективности МиЭКК. Целесообразность её применения у пациентов различных категорий риска на сегодняшний день не исследована. Сравнения показателей тяжести состояния и выраженности послеоперационной полиорганной дисфункции не производилось. Кроме того, единичные работы не продемонстрировали преимуществ методики. Kiessling и соавт. (2018 г.) провели рандомизированное проспективное исследование, в котором сравнили применение МиЭКК (24 пациента), экстракорпорального кровообращения с закрытым контуром (22 пациента) и классическое ИК (26 пациентов), не обнаружив статистически достоверных различий между группами [175]. Ретроспективный анализ МиЭКК при 47 операциях повторного АКШ, выполненный Heinisch и соавт. (2020 г.), также не показал статистически достоверных результатов [165]. Существующие мета-анализы, включая позиционный документ MiESTiS, опираются на ранние работы, проведенные до регламентирования требований к МиЭКК [75, 118, 236, 241]. Значимая разнородность дизайна экстракорпоральных контуров и отсутствие единого подхода к их применению методикой не позволяют производить количественное отождествление результатов данных исследований с работами, посвященными МиЭКК. Основными факторами, препятствующими принятию ранних публикаций в качестве доказательной базы относительно МиЭКК, являются более низкий профиль безопасности вмешательств, неполноценная элиминация патологических триггеров, отсутствие оптимального подхода к преднагрузке и управлению кровопотерей. Например, Halwerk и соавт., описавшие в 2019 г. преимущества сокращения объема классического экстракорпорального контура, позже опубликовали пояснение к своей работе о том, что данная мера недостаточна [159, 160]. Работа El-Essawi и соавт. (2011 г.) демонстрирует пример нивелирование благоприятного потенциала МиЭКК при отсутствии реализации алгоритмов управления волемиической нагрузкой и кровопотерей [131]. Результаты исследований, в которых для первичного заполнения экстракорпорального контура применяли гидроксипропилкрахмал, как в работах Anastasiadis и соавт. (2016 г.), также следует интерпретировать с

осторожностью, поскольку ввиду возможного негативного влияния данного препарата на показатели гемостаза и функцию почек [76]. Отсутствие дифференцирования применения мини-контуров и МиЭКК неизбежно приводит к ошибочной трактовке и заниженной оценке эффективности методики. Вследствие этого, суждения о преимуществах МиЭКК, которые содержатся в проведенных анализах литературы, представляют собой лишь описание потенциала методики МиЭКК, а не доказательной базы её непосредственной эффективности. Именно по этой причине были запланированы два крупных многоцентровых исследования COMICS Trial и MIECS, однако, они по-прежнему являются незавершенными [85]. Тем не менее, результаты ранних работ являются хорошим отражением механизмов благоприятного влияния стратегии МиЭКК на течение послеоперационного периода, предоставляя обоснование для дальнейших научных работ [147]. Негативные, или индифферентные данные исследований, посвященных МЭКК, ни в коей мере не опровергают целесообразность применения стратегии МиЭКК, а лишь подчеркивают необходимость детальной оценки причин полученных результатов.

1.5.1 Снижение системного воспалительного ответа

Проведение любого экстракорпорального кровообращения сопровождается развитием СВО, основным триггером которого выступает контактная активация клеток при соприкосновении с экстракорпоральным контуром [197]. Многократный контакт крови с воздухом вследствие применения твердого кардиотомного резервуара и применение кардиотомной аспирации также являются мощным стимулом для запуска каскада СВО [21, 110]. Наличие биосовместимого закрытого контура с центрифужным насосом и отсутствие кардиотомной аспирации хотя и способствуют снижению выраженности СВО, однако полностью не исключают его активацию, что было продемонстрировано в исследованиях посвященных ЭКМО (Рисунок 2).

Немалый вклад в развитие СВО вносит и хирургическая травма [101]. На примере ЭКМО как частного примера контуров МиЭКК (I тип) было продемонстрировано, что при его применении вклад экстракорпорального кровообращения в развитие СВО значительно ниже в сравнении с ИК [88].

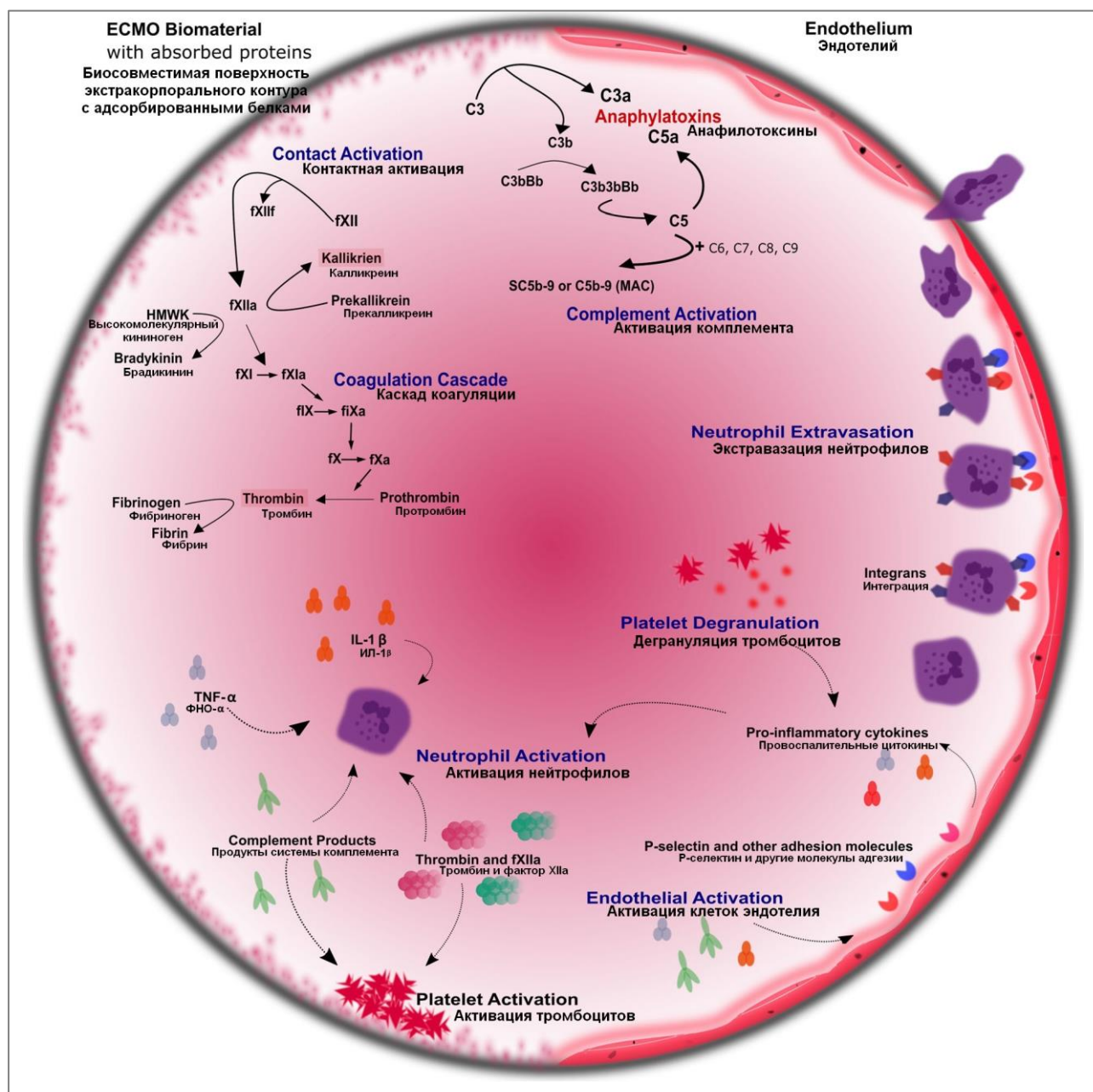


Рисунок 2 – Механизм активации СВО и каскада коагуляции при экстракорпорального кровообращения на примере ЭКМО (схема), адаптировано из Millar и др., 2016 г. [197]

Лабораторные проявления СВО после операций на сердце включают появление лейкоцитоза, повышение количества нейтрофилов,

провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухолей альфа (ФНО α), фактор адгезии нейтрофилов) и С-реактивного белка в раннем послеоперационном периоде [38, 39, 221]. Максимальные повышения показателей как правило наблюдаются в первые часы после операции с последующим снижением их значений [83]. Высокие уровни провоспалительных цитокинов можно обнаружить и при исследовании кардиотомной крови [137, 201]. Исследования, посвященные применению минимизированных экстракорпоральных контуров, показали значительное снижение уровня маркеров СВО в сравнении с классическим ИК [18, 219]. Mazzei и соавт. (2007 г.) наблюдали отсутствие различий между применением минимизированных экстракорпоральных контуров и выполнением операций без ИК (off-pump) [194]. Однако, ввиду отсутствия достаточного количества проспективных рандомизированных исследований, в которых применяли бы все компоненты МиЭКК без исключения, на сегодняшний день класс рекомендаций относительно предотвращения СВО при МиЭКК, соответствует лишь уровню IIВ [75]. Это связано с отсутствием единого подхода к выбору маркеров СВО, временных контрольных точек и самой методике проведения экстракорпорального кровообращения. Например, в публикациях можно встретить прямое соединение интраперикардального дренажа с центрифужным насосом и применение кристаллоидной кардиopleгии, которая сама по себе вносит вклад в развитие гемодилюции и СВО [18, 194]. Крупное продолжающееся в настоящее время многоцентровое исследование COMICS Trial, в том числе направленное на оценку выраженности СВО при МиЭКК, рассматривает пациентов без их разделения в зависимости от типа перенесенного хирургического вмешательства [85]. Ввиду указанных причин, сохраняется необходимость дальнейшего изучения вклада МиЭКК в снижение СВО при изолированных операциях АКШ.

1.5.2 Кровосберегающий потенциал миниинвазивного экстракорпорального кровообращения

Внедрение в клиническую практику экстракорпоральных мини-контуров первоначально было продиктовано пониманием важности снижения объема первичного заполнения системы [12, 218]. Проведение ИК при низких значениях гематокрита приводит к недостаточной доставке кислорода к органам и тканям, что повышает риск повреждения органов, чувствительных к гипоксии (почек, нервной системы) и ассоциировано с повышению летальности [217]. Уменьшение выраженности гемодилюции за счет меньшего объема первичного заполнения позволяет сохранить адекватную доставку кислорода к органам и тканям, обеспечивая органопroteкцию [68]. Дополнительной техникой, позволяющей снизить гемодилюцию является ретроградное первичное заполнение экстракорпорального контура собственной кровью пациента, однако, в условиях ограничения доперфузионной волеической нагрузки она может не сопровождаться ожидаемой эффективностью, либо оказаться невыполнимой [143, 238]. В консенсусном заявлении общества ISMICS (2011 г.) применение МЭКК было обозначено как кровосберегающая методика, позволяющая снизить количество трансфузий донорских препаратов крови (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A) [196]. В 2011 в совместных рекомендациях общества кардиоторакальных хирургов (англ. Society of Thoracic Surgeons, STS) и общества сердечно-сосудистых анестезиологов (англ. Society of Cardiovascular Anesthesiologists, SCA) применение минимизированных контуров также было обозначено как кровосберегающая технология, но уже с более высоким классом рекомендаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [141]. Вклад МиЭКК в сохранение показателей красной крови на сегодняшний день является одним из наиболее очевидных преимуществ [184]. Однако, в ранних работах Нуубрегтс и соавт. (2007 г.) и Halfwerk (2019 г.) показали, что при использовании классического ИК также возможно достичь снижения гемодилюции [159, 169].

Это привело к ошибочному предположению, что в результате укорочения и сокращения объема экстракорпорального контура можно добиться эффекта идентичного применению стратегии МиЭКК [120]. Формирование комплексного клинического подхода в последующем привело к пониманию многофакторности механизмов кровосбережения при МиЭКК [147]. В 2021 году Halfwerk опубликовал в журнале «The Annals of Thoracic Surgery» письмо, в котором пояснил, что уменьшение размера экстракорпорального контура хотя и является необходимой мерой при МиЭКК, но её ни в коей мере не достаточно [160].

Наряду с уменьшением гемодилюции, сохранению гематологических показателей способствует снижение контактной активации и разрушения клеточных элементов, а также сохранение системы гемостаза и препятствование развитию послеоперационных кровотечений [62]. У пациентов, которым проводили операцию с применением МЭКК и без кардиотомной аспирации, наблюдались более высокие значения гемоглобина и гематокрита в интра- и послеоперационном периоде [22, 145, 221, 244, 248]. Снижение явлений гемолиза также способствует более сохранению показателей красной крови [68, 153]. Кровосберегающий потенциал МиЭКК позволяет успешно применять его у пациентов, категорически возражающих против гемотрансфузий по личным причинам [132, 173, 239]. Рестриктивный подход к волемической нагрузке, необходимый для обеспечения условий работы с закрытым экстракорпоральным контуром, также способствует снижению гемодилюции [123].

1.5.3 Предотвращение нарушений гемостаза и фибринолиза

Помимо негативного воздействия на показатели доставки кислорода к органам и тканям, гемодилюция вносит вклад в развитие дисбаланса между свертывающей системой и естественным фибринолизом [14, 33, 218]. Механизм развития коагулопатии после операций с ИК многофакторный. В его

основе лежит применение классического экстракорпорального контура, особенности хирургического вмешательства и необходимость системной гепаринизации с последующей её реверсией протамином [96]. Наиболее уязвимые звенья, при нарушении которых возникает дисбаланс между системами свертывания и фибринолиза при ИК, представлены на Рисунке 3. Данный процесс в литературе название коагулофибринолиз [201]. Патогенетический комплекс, получивший в литературе название «коагулофибринолиз», включает повреждение и дисфункцию тромбоцитов, гипофибриногемию, нарушения генерации тромбина, фибринолиз, поступление в кровяное русло избыточного количества тканевого фактора свертывания вследствие кардиотомной аспирации. Его клиническим проявлением может быть повышенное тромбообразование с нарушением микроциркуляции, либо кровотечения различной локализации, сопровождающиеся потребностью в трансфузии факторов свертывания крови [201]. В случае проведения МиЭКК, наличие биосовместимого покрытия, исключение из контура твердого резервуара, отказ от применения роликовых насосов и кардиотомной аспирации позволяют сохранить функцию как тромбоцитарного, так и гуморального звена системы гемостаза [91, 106]. Данный эффект достигается в результате снижения нежелательной активации, агрегации и повреждения тромбоцитов, а также предотвращения нежелательной гиперкоагуляции и фибринолиза [34, 90, 169]. Ряд биосовместимых покрытий включает в свой состав гепарин, однако, это не является обязательным условием для МиЭКК. Например, в исследовании Напеуа и соавт. (2009 г.) достоверных результатов между применением МиЭКК с биосовместимым покрытием, содержащим гепарин, с группой МиЭКК с покрытием без гепарина различий в послеоперационных результатах не наблюдалось [161].

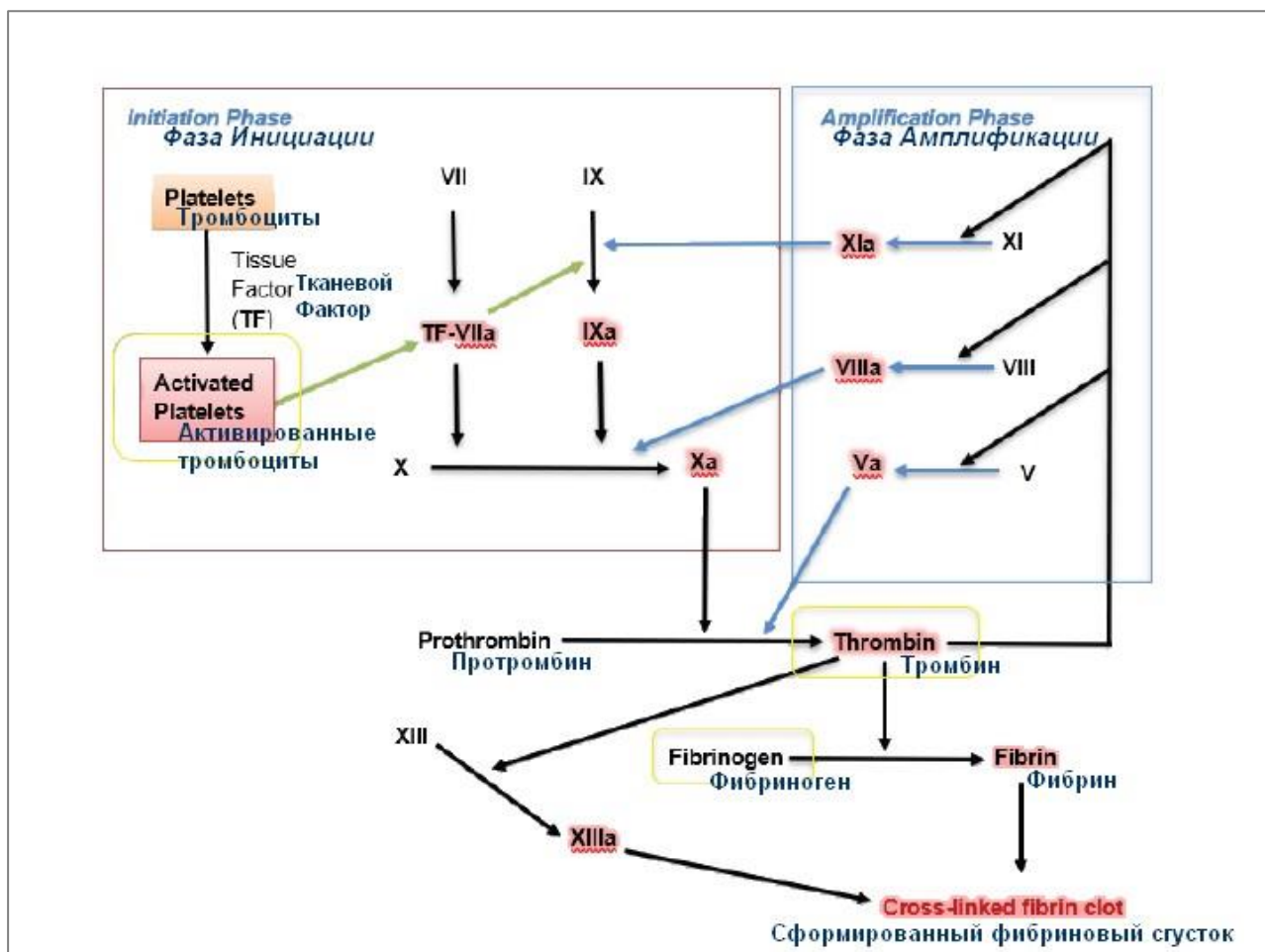


Рисунок 3 – Каскад формирования фибринового сгустка, лежащий в основе патогенетических механизмов коагулопатии при операциях с ИК, адаптировано из Bartoszko и соавт., 2021 г. [96]

Сокращение послеоперационной кровопотери сопровождается снижением потребности в геотрансфузии и уменьшением количества сопряженных с ней осложнений [57, 135, 162, 205, 244]. Благодаря положительному влиянию МиЭКК на интра- и послеоперационный гемостаз, наблюдается снижение потребности не только в трансфузии донорских препаратов эритроцитов, но и донорской свежезамороженной плазмы (СЗП) [63, 131, 210]. В единичной публикации Напеуа и соавт. (2013 г.) описано отсутствие различий в послеоперационной кровопотере между пациентами, которым применяли МЭКК с обработкой раневой крови при помощи аппарата аутогемотрансфузии и группой классического ИК, однако методика ведения пациентов в данной работе не является идентичной МиЭКК [163].

Благоприятное влияние МиЭКК на систему гемостаза позволяет снижать дозировку вводимого при экстракорпоральном кровообращении антикоагулянта, независимо от наличия гепарина в составе покрытия экстракорпорального контура. При этом достигается адекватная системная антикоагуляция без развития тромбоэмболических событий и уменьшается потребность во введении протамина сульфата после окончания экстракорпорального кровообращения, что позволяет снизить выраженность побочных эффектов данного препарата [146, 167]. По данным литературы, для проведения МиЭКК достаточно достигнуть значения времени активированного свертывания (ВАС) равного 300 секундам [100]. В исследовании Nilsson и соавт. (2012 г.) у пациентов, которым применяли сниженную дозу гепарина, в отличие от контрольной группой, отсутствовали случаи гемотрансфузии, наблюдалась меньшая зависимость от оксигенотерапии в послеоперационном периоде, более быстрое восстановление и меньшая продолжительность госпитализации [205]. Тем не менее, на сегодняшний день многообразие подходов к применению МиЭКК и составов применяемых биосовместимых покрытий не позволяет закрепить возможность снижения уровня системной гепаринизации в клинических рекомендациях [196].

Оценка интраоперационной кровопотери при МиЭКК является комплексной задачей. Количество крови, аспирированной в резервуар отсоса, при МиЭКК может быть больше, чем при классическом ИК, однако, в дальнейшем в обязательном порядке производится её обработка при помощи аппарата аутогемотрансфузии и возврат эритроцитарной массы пациенту [131]. При МиЭКК, независимо от этапа операции, требуется незамедлительный хирургический гемостаза, поскольку неконтролируемое увеличение объема крови, поступающей в аппарат для аутогемотрансфузии, чревато потерей тромбоцитов и факторов свертывания [99]. Строгое мониторирование интраоперационной кровопотери необходимо также для своевременного принятия решения о конверсии в классическое ИК. Например, в проспективном наблюдении El-Essawi и соавт. (2001 г.), при использовании МЭКК в 4%

случаев потребовалось применение классической кардиотомной аспирации для предотвращения массивной кровопотери [131]. Следует отметить, что в данном исследовании пациентам помимо АКШ производилось протезирование аортального клапана, что могло сопровождаться заведомо большим количеством раневой крови. В то же время, среди пациентов, которым классическая кардиотомная аспирация не потребовалась, возврат обработанной раневой крови был произведен менее чем в 1/3 случаев, поскольку объем кровопотери был незначительным.

1.5.4 Влияние миниинвазивного экстракорпорального кровообращения на показатели гемодинамики

Необходимость поддержания стабильного среднего артериального давления (сАД) была показана много лет назад, и в дальнейшем была неоднократно подтверждена [40, 249]. В исследовании CСABOT (англ. The Cornell Coronary Artery Bypass Outcomes Trial, 1995 г.) у пациентов с более низкими значениями сАД (50-60 мм рт. ст.) при АКШ с ИК чаще наблюдалось развитие сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с группой пациентов со сАД 80-100 мм рт. ст. [149]. Позже Siere и соавт. (2011 г.) показали, что при поддержании сАД выше 80 мм рт. ст. у пациентов наблюдалось меньшее количество малых неврологических осложнений в виде когнитивного дефицита и послеоперационного делирия [230]. Значение сАД при операциях на сердце зависит от величины сердечного выброса, или производительности главного насоса экстракорпорального кровообращения, а также уровня общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) пациента. При операциях в условиях экстракорпорального кровообращения часто наблюдается феномен вазоплегии, генез которого связывают с высвобождением медиаторов воспаления, воздействием анестетиков и приемом некоторых антигипертензивных препаратов (например, блокаторов кальциевых каналов) в предоперационном периоде [184]. Объемная скорость перфузии при

экстракорпоральном кровообращении является фиксированной и составляет 2.4-2.6 л/м² площади поверхности тела пациента. Поддержку ОПСС пациента при экстракорпоральном кровообращении производят путем введения вазопрессорных препаратов (как правило, норэпинефрина) [184].

В исследованиях, оценивающих безопасность фармакологической коррекции сАД, встречаются противоречивые результаты. Charlson и соавт. (2007 г.) не обнаружили различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений и летальности между группами пациентов с естественным уровнем сАД выше 80 мм рт. ст. и при аналогичном значении сАД, достигнутом при помощи медикаментозных препаратов [116]. Vedel и соавт. (2018 г.), напротив, наблюдали тенденцию к более высокой летальности и частоте ОНМК в группе пациентов, которым производилась фармакологическая поддержка сАД введением норэпинефрина до целевого уровня [240]. В настоящее время целевое значение интраоперационного сАД определяют в соответствие с дооперационными показателями, во избежание неоправданного введения катехоламинов и повышения риска их побочных эффектов [184].

Характеристики МиЭКК, включающие закрытый экстракорпоральный контур и наличие центрифужного насоса, позволяют обеспечивать более высокие значения сАД при меньших значениях объемной скорости кровотока [126]. Благодаря этому свойству, МиЭКК, в сравнении с классическим ИК, обеспечивает лучшую спланхноперфузию и доставку кислорода к органам и тканям при одинаковых параметрах [98, 103]. Редукция СВО и препятствование повреждению клеток при МиЭКК способствует снижению продукции вазоактивных веществ, сохранению естественной регуляции сосудистого тонуса, снижению потребности в вазопрессорной поддержке [244].

1.5.5 Кардиопротективный потенциал миниинвазивного экстракорпорального кровообращения

Острое повреждение миокарда при операциях АКШ в настоящее время встречается достаточно редко [37, 93]. Тем не менее, хирургическая травма, волевические колебания, ишемия и реперфузия могут приводить к транзиторной дисфункции сердечной мышцы в виде постперфузионного станинга, а также к повышению уровня кардиоспецифических ферментов [170]. Повышение значений тропонина после хирургического вмешательства, даже при отсутствии диагностических признаков острого повреждения миокарда, считается негативным фактором для послеоперационного прогноза [231].

Кардиопротективный потенциал является одним из хорошо изученных аспектов МиЭКК (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [70]. Это благоприятное свойство связано со снижением СВО, улучшением доставки кислорода к самому миокарду и лучшей реперфузией после снятия зажима с аорты. Благодаря тому, что при МиЭКК функцию венозного резервуара выполняет естественное русло пациента, ОЦК остается неизменным и экстракорпоральное кровообращение более становится более физиологичным. Отсутствие резких волевических колебаний в начале перфузионного периода при МиЭКК предотвращает артериальную гипотензию, «синдром обкрадывания» миокарда и нарушения ритма, нередко встречающиеся при инициации классического ИК [98]. Сохранение преднагрузки при МиЭКК позволяет предотвратить реперфузионное повреждение кардиомиоцитов, что оказывает благоприятное влияние на миокардиальную функцию в постперфузионном периоде [204]. Клинические проявления кардиопротективного свойства МиЭКК выражаются в более стабильных показателях гемодинамики в раннем послеоперационном периоде и меньшей частотой развития синдрома малого сердечного выброса у пациентов [23].

1.5.6 Послеоперационная фибрилляция предсердий

Помимо интраоперационных нарушений ритма, операции на сердце в условиях ИК нередко сопровождаются послеоперационной фибрилляцией предсердий (ПОФП) [130]. По данным литературы, частота её развития после АКШ составляет от 20 до 40%, а после вмешательств на клапанах сердца – до 60% [118]. Несмотря на то, что развитие ПОФП как правило не сопровождается гемодинамическими нарушениями, оно приводит к увеличению продолжительности госпитализации, повышению риска ОНМК и летальности в целом [246]. Генез ПОФП на сегодняшний день не до конца изучен, однако, ведущим её триггером считается СВО [13, 46]. В исследованиях было показано, что повышение уровня С-реактивного белка, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α ассоциировано с электрическим и структурным ремоделированием миокарда, которые наблюдаются при ФП [181, 185]. Также вклад в патогенез ПОФП вносит само хирургическое вмешательство, трансфузия донорских компонентов крови, реперфузионное повреждение миокарда и симпатическая активация, в том числе в раннем послеоперационном периоде [192]. Среди факторов риска развития ПОФП выделяют немодифицируемые (пациент-зависимые) и модифицируемые (характеристики хирургического вмешательства и экстракорпорального кровообращения) [131]. Ряд работ, включая два крупных мета-анализа, показали, что применение МиЭКК способствует снижению частоты возникновения ПОФП [70, 236]. В то же время, последние исследования Ellam и соавт. (2019 г.) и El-Essawi и соавт. (2022 г.), мета-анализы Wang и соавт. (2016 г.) и Cheng и соавт. (2021 г.), посвященные некоронарным кардиохирургическим вмешательствам, достоверных различий в частоте ПОФП между пациентами с МиЭКК и классическим ИК не показали [118, 134, 135, 241]. Однако, для верной интерпретации результатов этих исследований требуется детальное изучение их дизайна, материалов и методов. Например, работа El-Essawi и соавт. была ретроспективной и содержала достоверное различие между группами МиЭКК и

ИК по возрасту и продолжительности экстракорпорального кровообращения [134]. Ellam и соавт. более чем в 50% случаев при МиЭКК использовали стандартную кардиотомную аспирацию без обработки крови перед возвратом пациенту [136]. Указанные факторы сами являются триггерами ПОФП, в связи с чем сделать однозначные выводы о вкладе МиЭКК в её предотвращение на основании данных исследований не представляется возможным.

1.5.7 Микроциркуляции и эндотелиальная функция

Роль эндотелиального гликокаликса хорошо изучена и является ключевой в поддержании сосудистого гомеостаза [52, 171]. Эндотелиальный гликокаликс представляет собой тонкий слой молекул протеогликанов (синдеканов и глипикана-1), гликозаминогликанов (сульфат гепарана, сульфат хондроитина и гиалуроновая кислота) и гликопротеинов, связанных с клеточной мембраной [171]. Вместе с ассоциированными белками плазмы гликокаликс покрывает всю внутреннюю поверхность сосудистой сети (Рисунок 4).

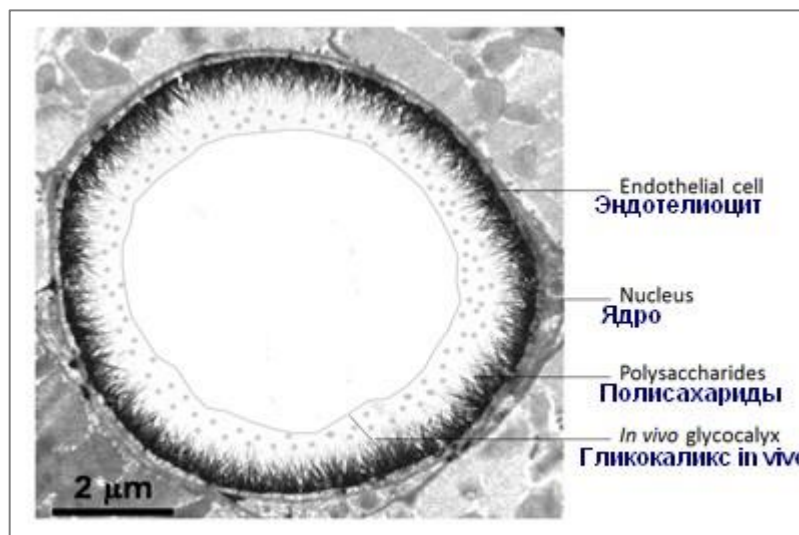


Рисунок 4 – Строение сосудистой стенки, микроскопическая картина, поперечный срез. Адаптировано из Myers и Wegner, 2017 г. [200]

Помимо барьерной функции, обеспечивающей контроль над проницаемостью мембраны и межсекторальным перемещением жидкости,

гликокаликс, располагаясь между кровотоком и эндотелием, играет роль регулятора многочисленных физиологических процессов [14]. Гликокаликс обеспечивает преобразование механических сигналов в электрические при деформации сдвига, реакцию на воспалительный ответ, коагуляцию и изменение проницаемости сосудов [158]. Развитие СВО, сепсис, ишемия, реперфузия и состояние гипергликемии могут сопровождаться повреждением гликокаликса (Рисунки 5, 6). Это приводит к потере протективного слоя микроваскулярного русла, снижению синтеза оксида азота, способствует адгезии и активации тромбоцитов и лейкоцитов, генерации тромбина, развитию гетерогенности в сосудистом тонусе, шунтированию крови и капиллярной утечке её жидкой составляющей [247].

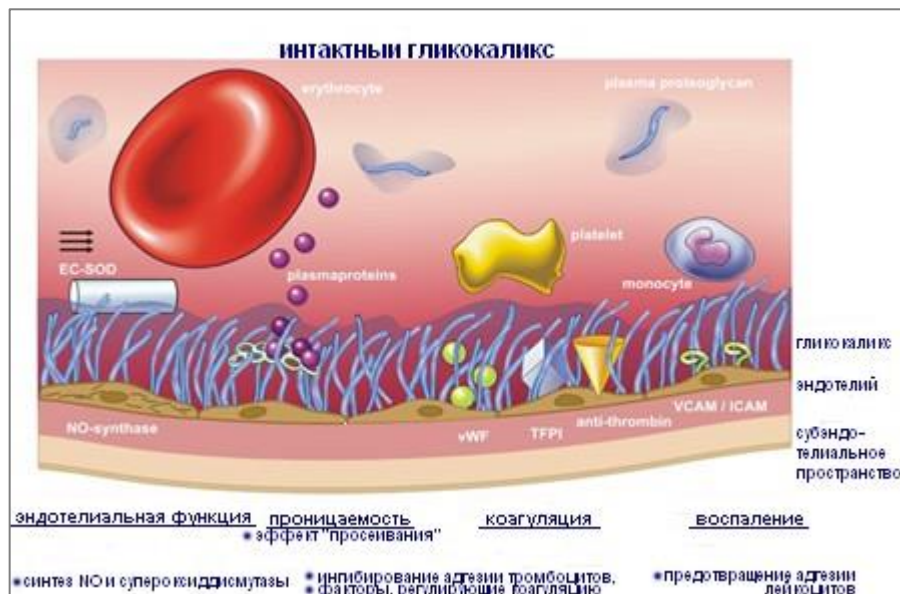


Рисунок 5 – Функция гликокаликса в физиологических условиях. Адаптировано из источника: информационный ресурс профессора Н. Vink (Маастрихтский Университет, Нидерланды), <http://glycocalyx.nl>



Рисунок 6 – Функция гликокаликса при его повреждении. Адаптировано из источника: информационный ресурс профессора Н. Vink (Маастрихтский Университет, Нидерланды), <http://glycocalyx.nl>

При проведении ИК гликокаликс оказывается особенно чувствительным к высокому уровню провоспалительных медиаторов и к оксидативному стрессу. Наличие биосовместимого покрытия в контуре МиЭКК, снижение активации и адгезии клеточных элементов обеспечивают протективное воздействие в отношении эндотелиальных клеток, предотвращают развитие капиллярной утечки и активации СВО [80].

Помимо сохранения барьерной функции мембран и сосудистого тонуса, важную роль в сохранении микроциркуляции при МиЭКК играет предотвращение системных микроэмболий (тромботических, тканевых и воздушных), возникающих вследствие повреждения и адгезии клеток крови, применения кардиотомной аспирации при классическом ИК. Улучшение микроциркуляции при МиЭКК было подтверждено в исследованиях при помощи капилляроскопии [3, 9, 128, 250].

1.5.8 Функция респираторной системы

Нарушение функции дыхательной системы после операций на сердце в условиях ИК получило название «постперфузионные легкие». Основной механизм защиты респираторной системы, как и других органов и тканей, при МиЭКК заключается в снижении выраженности отека тканей посредством предотвращения гиперволемии и эндотелиальной дисфункции, сохранения избирательной проницаемости капилляров [86]. Уменьшение выраженности СВО, препятствование микроателектазированию и сохранение бронхиального кровотока также способствуют редуцированию послеоперационной дисфункции легких. Применение протективной ИВЛ в период экстракорпорального кровообращения также является эффективным инструментом предотвращения развития легочной дисфункции и является неотъемлемой составляющей стратегии МиЭКК [45, 242]. Улучшение респираторной функции при МиЭКК, по данным литературы, проявляется лучшими показателями оксигенации и сокращением продолжительности послеоперационной ИВЛ [68, 180, 215, 216]. Исследование, не продемонстрировавшее достоверных различий в продолжительности послеоперационной ИВЛ при использовании систем МЭКК и классического ИК, было единичным [248].

1.5.9 Предотвращение неврологических осложнений

Неврологические осложнения после кардиохирургических операций, как правило, разделяют на два типа. К неврологическим осложнениям первого типа относят церебральные катастрофы, сопровождающиеся неврологическим дефицитом (ОНМК, ТИА). Неврологические осложнения второго типа затрагивают только ментальный статус пациента. Среди них послеоперационный когнитивный дефицит и развитие послеоперационного делирия [251]. Риск развития неврологических осложнений после операций

АКШ считают высоким [5]. ОНМК после операций АКШ встречаются достаточно редко, в то время, как нейрокогнитивные нарушения встречаются с частотой от 30 до 80% случаев [51]. Немаловажной проблемой, которая на сегодняшний день не является достаточно исследованной, является возникновение депрессивных эпизодов у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [43]. Неврологические осложнения первого типа являются следствием эмболий различного генеза и системной гипоперфузии [220]. Причину развития малых неврологических осложнений как правило связывают с церебральными микроэмболиями при попадании частичек тканей, жировой клетчатки, микротромбов и воздушных эмболов [31, 44, 151]. Фильтрующие системы современных контуров ИК позволяют минимизировать попадание эмбологенных частиц в артериальную кровь пациента, однако их элиминация не является стопроцентной. Временной фактор также способствует накоплению микроэмболов [58, 191]. Редуцирование газовых, тканевых и жировых микроэмболий, улучшение перфузии и доставки кислорода, подтвержденное данными церебральной оксиметрии, а также снижение выраженности СВО при МиЭКК предотвращает развитие неврологических осложнений [49, 69, 70, 230]. Улучшение церебральной перфузии и снижение количества микроэмболий при использовании систем МЭКК было продемонстрировано еще в начале 2000-х годов Liebold и соавт. [188]. Позже Rimpilainen и соавт. подтвердили данный факт при помощи флюоресцентной ретинальной ангиографии [224]. Первоначально существовали опасения относительно воздушной безопасности при использовании закрытых экстракорпоральных контуров, которые исчезли с появлением систем МиЭКК II типа, обладающих устройством защиты [156, 206]. В единичном исследовании Yilmaz и соавт. не наблюдали различий в частоте неврологических осложнений между группами МиЭКК и ИК, однако два крупных метаанализа Zangrillo и Kowalevsky с соавт. показали достоверное снижение количества неврологических осложнений в случае применения МиЭКК [182, 251].

1.5.10 Защита почек при кардиохирургических операциях

Острое повреждение почек (ОПП) после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК на сегодняшний день остается одним из важных неблагоприятных последствий, ассоциированных с увеличением продолжительности госпитализации, частоты применения экстракорпоральных методов лечения и летальностью [35, 48]. Помимо клинического значения, развитие у пациентов ОПП влечёт дополнительные финансовые затраты [186]. Частота развития ОПП при операциях на сердце, по данным исследований, может превышать 30% [229]. Согласно определению KDIGO, к признакам ОПП относят повышение уровня креатинина сыворотки на 26.4 мкмоль/л и более, либо в 1.5 раза выше исходного значения в течение 48 часов, либо снижение темпа диуреза до 0.5 мл/кг/ч и менее в течение 6 часов после операции [174].

Количество послеоперационных осложнений со стороны почек напрямую связано с доставкой кислорода к тканям, поскольку почки являются органом высокочувствительным к её изменениям [202]. Благодаря обеспечению лучшей перфузии, сохранению микроциркуляции, более высоких значений гемоглобина и гематокрита, а также предотвращению микроэмболий при МиЭКК достигается лучшая сохранность почечной функции. Во многих исследованиях наблюдалось меньше случаев ОПП, более низкие значения маркеров повреждения почек и меньше случаев заместительной почечной терапии (ЗПТ) в сравнении с классическим ИК. Эти данные были подтверждены в современной работе Provaznik и соавт. (2019 года) и в двух крупных метаанализах Anastasiadis и соавт. (2013 г.) и Kowalevsky и соавт. (2016 г.) [70, 182, 214]. В единственном исследовании Diez и соавт. (2009 г.) было отмечено, что применение систем МЭКК способствует сохранению почечной функции в раннем послеоперационном периоде, но не позволяет предотвратить развитие ОПП в дальнейшем [126].

1.5.11 Защита других внутренних органов

Благоприятное влияние МиЭКК на микроциркуляцию, доставку кислорода, улучшение перфузии, предотвращение реперфузионного повреждения и микроэмболий оказывает влияние не только на высокочувствительные к гипоксии внутренние органы [6, 61]. В исследованиях было показано статистически значимое снижение маркеров повреждения печени, желудочно-кишечного тракта и легких в случае применения МиЭКК, однако количество подобных работ по-прежнему остается малым [98, 109, 169, 213].

1.5.12 Пациенты высокого риска

Тенденция к первоочередному применению МиЭКК у пациентов высокого риска существует давно, однако доказательная база на сегодняшний день не является достаточной [189]. Ряд авторов продемонстрировал благоприятные результаты применения МиЭКК у пожилых и коморбидных пациентов [24, 93, 153, 162, 179, 215]. У некоторых пациентов высокого риска, обладающих коморбидностью, органопротективный потенциал МиЭКК позволяет пересмотреть решение об их неоперабельности [216]. В то же время, сравнительные исследования, в которых оценивалось бы применение МиЭКК у различных групп пациентов, на сегодняшний день отсутствуют. Существуют работы, показавшие безопасность рутинного применения МиЭКК, независимо от типа оперативного вмешательства [77]. В то же время, алгоритмов выбора стратегии периоперационного ведения пациентов на основе их исходного статуса на сегодняшний день не разработан.

1.5.13 Летальность

Летальность при операциях АКШ на сегодняшний день достаточно низкая [249]. С этим может быть связано отсутствие различий в летальности при использовании систем МЭКК и классического ИК по данным ряда авторов [106, 112, 131, 179, 208, 221, 244, 248, 251]. В то же время, два крупных метаанализа Anastasiadis и соавт. (2013 года) и Benedetto и соавт. (2015 года) показали преобладание преимуществ МиЭКК в отношении снижения послеоперационной летальности и крупных неблагоприятных событий [70, 101]. Кроме того, по данным этих работ, летальность при МиЭКК сопоставима с результатами операций без искусственного кровообращения (АКШ off-pump) (Рисунок 7).

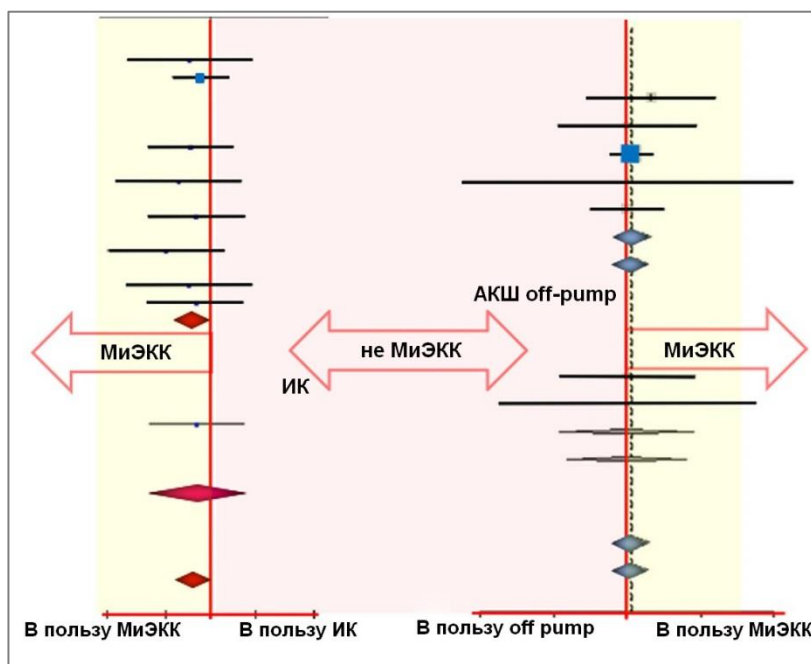


Рисунок 7 – Сравнение госпитальной летальности при использовании МиЭКК, классического ИК и АКШ off-pump. Графическое отображение суммированных результатов мета-анализов Anastasiadis и др. (2013 г.) и Benedetto и др. (2015 г.). Адаптировано из Anastasiadis и др. (2019 г.) [80]

Примечательно, что в исследованиях Haneya и соавт. (2009, 2013 г.г.), в которых наблюдалась более низкая госпитальная летальность у пациентов с

применением элементов стратегии МиЭКК, изначально были включены только пациенты высокого операционного риска и с исходной анемией [162, 163]. В работах, оценивающих именно совокупность крупных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, крупные неврологические осложнения, повторная операция, фибрилляция предсердий, массивная кровопотеря в первые 12 часов после операции, СВО, продолжительность ИВЛ, продленное пребывание в ОРИТ и продленное время госпитализации) после операций с экстракорпоральным кровообращением, также было показано достоверное преимущество МиЭКК [131]. Отсутствие статистически значимых различий между группами в некоторых исследованиях объясняют их недостаточной мощностью, отсутствием единого подхода к реализации стратегии МиЭКК, а также многофакторностью механизмов органной дисфункции, приводящей к летальности [211, 219]. С учетом достаточно низкой общей летальности при кардиохирургических операциях, данные об отсутствии различий в летальности между группами МиЭКК и ИК в большей степени свидетельствует о хорошей выживаемости пациентов при проведении операций в условиях современного классического ИК, чем об отсутствии преимуществ МиЭКК [244].

1.5.14 Ускоренная послеоперационная реабилитация пациентов

Минимизация летальности при операциях на сердце благодаря эволюции кардиохирургической техники, анестезиологического подхода и интенсивной терапии, привела к смещению акцентов поставленных задач при ведении пациентов. На сегодняшний день ведущими задачами современной медицины является достижение ускоренной реабилитации, сокращение продолжительности госпитализации и повышения качества жизни пациентов [195].

Концепция МиЭКК успешно используется в клиниках, которые работают по протоколам ускоренного послеоперационного восстановления. Снижение негативного влияния ИК на органы и системы способствует ранней

активизации пациентов, сокращению сроков ИВЛ, пребывания в ОРИТ и длительности госпитализации [71]. Исследование Anastasiadis и соавт. (2016 г.), посвященное оценке качества жизни пациентов в отдаленном периоде, также показало преимущество МиЭКК [76].

Несколько авторов не отметили различий между ИК и применением элементов стратегии МиЭКК в длительности послеоперационной ИВЛ, пребывания в ОРИТ и госпитализации [248]. В некоторых из них обращает на себя внимание заведомо большая коморбидность и худший прогноз по шкалам риска у пациентов, которым применяли элементы стратегии МиЭКК [251].

1.5.15 Дискутабельные результаты исследований

Вопреки результатам большинства работ, существуют единичные публикации, в которых не было получено достоверных преимуществ применения систем МЭКК, стратегии МиЭКК, или её отдельных элементов.

Как было указано выше, в ранних работах существовал скепсис относительно безопасности применения систем МЭКК, связанный с риском воздушной эмболии при выполнении хирургических манипуляций в условиях закрытого экстракорпорального контура [206]. С тех пор, как международным сообществом была признана необходимость интраоперационного применения систем МиЭКК не ниже, чем II типа, данные опасения приобрели исключительно исторический характер [198]. Появление модульных систем (IV тип по Anastasiadis и соавт.) позволило не только расширить спектр хирургических вмешательств в условиях МиЭКК, но и значительно повысить уровень безопасности процедуры. Например, El-Essawi и соавт. (2011 г.) в одной из ранних работ применили конверсию в классическое ИК для предотвращения массивной воздушной эмболии у одного из 30 пациентов [131].

Противоречивые результаты можно встретить в единичных работах, оценивающих органопротективный потенциал МиЭКК. Например, Diez и соавт.

(2009 г.) не обнаружили улучшения почечной функции, Yılmaz и соавт. (2013 г.) не наблюдали снижения количества респираторных осложнений и неврологических событий, Ried и соавт. (2013 г.) зарегистрировали сравнимую частоту синдрома малого сердечного выброса в группах МиЭКК и ИК [126, 223, 248].

Различия в результатах исследований, посвященных оценке послеоперационной кровопотери при МиЭКК, также встречаются в некоторых исследованиях [64, 163, 179].

Одной из серьезных причин противоречий проведенных работ является то, что на момент их публикации требования к системам МиЭКК и методологии их применения не были общепризнанными. Так, в одном из последних метаанализов, проведенных в 2019 году, по-прежнему можно встретить терминологию «миниатюризированное экстракорпоральное кровообращение», но не МиЭКК [118]. На сегодняшний день, согласно европейским клиническим рекомендациям по проведению ИК у взрослых пациентов (2019 г.), любую методику, которая не соответствует, или не в полной мере соответствует критериям МиЭКК, указанным в позиционном документе MiESTiS, считают классическим ИК [184]. Методику можно называть МиЭКК только в случае применения специального минимизированного закрытого экстракорпорального контура с биосовместимым покрытием и центрифужным насосом в сочетании с отказом от кардиотомной аспирации, применением малообъемной кардиopleгии, дополнительными мерами, направленными на предотвращение воздушных микроэмболий и управлением волемиической нагрузкой [75]. Соответствие данным параметрам необходимо для достижения максимальной биокомплаентности системы, однако, далеко не во всех проведенных исследованиях данные требования были соблюдены [184]. Некоторые авторы применяли обработку кардиотомной крови перед возвратом лишь у половины пациентов [118]. В некоторых работах можно встретить использование кристаллоидной кардиopleгии, которая заведомо приводит к гемодилюции,

потенцирует СВО и требует гипотермии [18]. Эти факты являются одной из причин текущего невысокого класса рекомендаций относительно применения МиЭКК в целом. Ввиду этого, исследования, анализирующие результаты комплексной стратегии МиЭКК с мультимодальной оценкой результатов, на сегодняшний день по-прежнему остаются востребованными.

1.6 Заключение

Разработка МиЭКК-терапии является закономерной ступенью эволюции подходов к периоперационному ведению кардиохирургических пациентов. Тем не менее, до недавнего времени единый подход к применению МиЭКК отсутствовал, большинство проведенных исследований носили ретроспективный характер и обладали малой мощностью. Кроме того, в литературе недостаточно освещены результаты применения МиЭКК у пациентов высокого риска. Алгоритмы принятия решения о выборе стратегии ведения пациентов в зависимости от исходной степени операционного риска на сегодняшний день отсутствуют. Таким образом, ввиду вышеуказанного, требуется дальнейшее проведение работы по определению места стратегии МиЭКК в клинической практике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика исследования и групп пациентов

Исследование было проведено на базе отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ. Дизайн диссертационной работы представляет собой контролируемое проспективное рандомизированное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие показаний к операции АКШ в объеме не менее трёх коронарных анастомозов в условиях экстракорпорального кровообращения и кардиopleгии
2. Невозможность проведения чрескожного коронарного вмешательства (баллонная ангиопластика со стентированием) при диагностированном объеме поражения коронарных артерий
3. Невозможность проведения реваскуляризации миокарда на работающем сердце, или с параллельной экстракорпоральной перфузией при диагностированном объеме поражения коронарных артерий
4. Отсутствие противопоказаний к открытому хирургическому вмешательству

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании
2. Наличие показаний к сочетанной операции (комбинация АКШ с радиочастотной изоляцией легочных вен, вмешательствами на клапанах сердца, пластикой аневризмы сердца)
3. Острое повреждение миокарда давностью менее 1 месяца
4. Критический предоперационный статус (по определению EuroSCORE II)
5. Наличие конкурирующих заболеваний в стадии декомпенсации

6. Аллергическая реакция, или индивидуальная непереносимость гепарина, или протамина сульфата

Показания к проведению открытой операции были выставлены либо во время предшествующей госпитализации в стационар, либо при амбулаторной консультации специалистами ФГБУ «Клиническая больница».

Расчет выборки производили по формуле: $n = 2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2$, где N – количество пациентов, α – ошибка первого рода, β – ошибка второго рода, $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} – значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно, d/SD – отношение клинически значимой разности групповых средних к среднеквадратическому отклонению [53]. Различия считали статистически достоверным на уровне значимости 5%, нулевая гипотеза отклонялась при значении $p < 0.05$. Мощность критерия была принята равной 0.8. Для указанных условий был произведен расчет: $Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 1.96 + 0.84 = 2.8$. В качестве максимально допустимого значения d/SD при сравнении групп было принято 1.0. Согласно данным условиям, необходимый размер выборки для каждой группы составил $n > 16$, суммарное количество наблюдений в исследовании – не менее 32 человек.

Размер выборки, необходимой для валидности регрессионного анализа, рассчитывали согласно рекомендации о 2-3 кратном превышении количества анализируемых предикторов [27]. Был запланирован анализ влияния 12 предикторов, минимальное количество наблюдений в исследовании составило $n = 12 * 3 = 36$ пациентов.

С учетом возможного последующего исключения, для участия в исследовании были рассмотрены 50 последовательных пациентов, поступивших в кардиохирургическое отделение стационара. У всех пациентов был верифицирован диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероз коронарных артерий с гемодинамически значимым многососудистым поражением. Пациентам было предложено участие в исследовании, в доступной форме были разъяснены детали планирующегося диссертационного исследования, риски и возможные осложнения планирующегося

вмешательства. Было оформлено письменное добровольное осознанное информированное согласие на участие в исследовании.

Из рассмотренных 50 пациентов для участия в исследовании были отобраны 45 пациентов в связи с выявлением критериев исключения в 5 случаях. Алгоритм включения пациентов в диссертационное исследование отображен на Рисунке 8. Двое пациентов были исключены сразу после поступления в стационар в связи с изменением лечебной стратегии ($n = 1$) и отказом от участия в исследовании ($n = 1$). 48 пациентов были рандомизированы на 2 равных группы по 24 человека. Рандомизацию проводили путем построения ряда случайных чисел при помощи программы «Statistica 10.0.1011.0», StatSoft Inc (США). Каждому пациенту было присвоено значение «0», или «1» в случайном порядке. Значение «0» соответствовало включению в группу ИК, значение «1» соответствовало включению в группу МиЭКК. В группе ИК было запланировано АКШ с применением традиционного подхода к ведению пациентов, принятого в клинике, с использованием классического ИК. В группе МиЭКК было запланировано АКШ с применением комплексной стратегии МиЭКК. В дальнейшем двое пациентов были исключены из исследования в связи с интраоперационным расширением объема хирургического вмешательства (выполнение радиочастотной изоляции легочных вен, пластика аневризмы сердца) и один – в связи с развитием острого инфаркта миокарда (ОИМ) в предоперационном периоде. Численность пациентов в окончательных группах наблюдения составила 23 и 22 человека в группах ИК и МиЭКК соответственно.

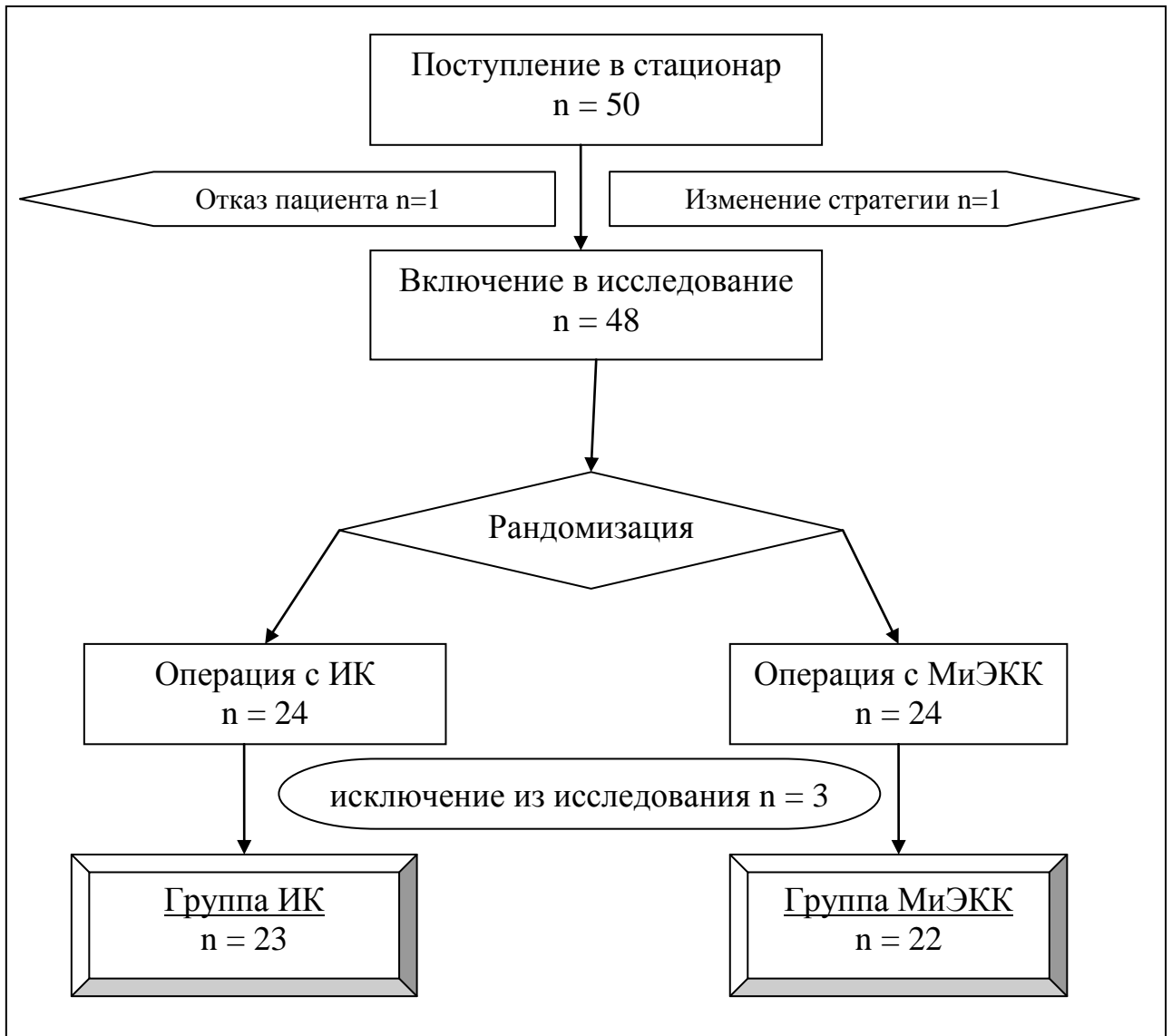


Рисунок 8 – Алгоритм включения пациентов в исследование

2.2 Методы исследования и протокол ведения пациентов

2.2.1 Предоперационная подготовка

Предоперационное обследование было проведено на догоспитальном этапе, согласно алгоритму подготовки к плановым хирургическим вмешательствам, утвержденному локальным приказом ФГБУ «Клиническая больница».

Пациенты в обеих группах получали препарат ацетилсалициловой кислоты без отмены в периоперационном периоде (Тромбо АСС, Г. Л.Фарма

ГмбХ, Австрия, 100мг). Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений включала подкожную инъекцию 40 мг эноксапарина натрия (Клексан, Фармстандарт-УфаВИТА, Россия) или 1900 – 3800 Анти-Ха МЕ надропарина кальция (Фраксипарин, Аспен Нотр Дам де Бондевил, Франция) за 12 часов до операции и периоперационную эластическую компрессию нижних конечностей. Назначение антикоагулянтов возобновлялось в послеоперационном периоде при отсутствии явлений гипокоагуляции и угрозы кровотечения. При стабильных гемодинамических показателях через 12 часов после хирургического вмешательства подкожно вводили низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия 30мг/сутки, или надропарин кальция 1900 – 3800 Анти-Ха МЕ в зависимости от массы тела). При нестабильных показателях гемодинамики, требующих вазопрессорной поддержки, внутривенно вводился гепарин под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с достижением его величины в полтора раза выше исходного значения.

Подготовка желудочно-кишечного тракта включала прекращение приема пищи за 6 часов до операции и приема жидкости за 2 часа до операции. Профилактика стресс-индуцированного повреждения желудочно-кишечного тракта включала назначение 20 мг омепразола перорально в 22:00 накануне операции (Омепразол, ЗАО Канонфарма продакшн, Россия).

Антибактериальная профилактика проводилась цефазолином в дозировке 2 г внутривенно за 30 минут до начала операции, согласно принятому в клинике протоколу (Цефазолин, ЗАО ЛЕККА, Россия).

2.2.2 Интраоперационное ведение пациентов

Для проведения операций в рамках исследования была сформирована группа специалистов, представляющая собой операционную бригаду. Она включала троих сердечно-сосудистых хирургов (1 оперирующий хирург, 2 ассистента), двух операционных сестёр, двух врачей анестезиологов-

реаниматологов (анестезиолог и перфузиолог), одну медицинскую сестру-анестезиста. Основным требованием к операционной бригаде было предшествующее участие не менее, чем в 50 операциях с применением МЭКК, контура ЭКМО, или МиЭКК [79]. Перед каждым хирургическим вмешательством членами операционной бригады, включая медицинских сестер, проводилось совместное обсуждение распределения обязанностей в бригаде, особенностей вмешательства, последовательности действий бригады, алгоритма принятия решений, осуществлялась проверка готовности к аварийным ситуациям. Обсуждение было запротоколировано в чек-листе, утвержденном локальным приказом клиники.

2.2.2.1 Анестезиологическое пособие

Всем пациентам проводили операцию в условиях общей комбинированной эндотрахеальной анестезии с применением ингаляционных анестетиков, анальгезией фентанилом и миорелаксацией пипекурония бромидом. В период экстракорпорального кровообращения проводилась тотальная внутривенная анестезия, которая включала седацию пропофолом и анальгезию фентанилом.

Интраоперационный мониторинг включал прямое (инвазивное) измерение артериального давления (АД) и центрального венозного давления (ЦВД), пульсоксиметрию, оценку глубины анестезии. Чреспищеводную ЭХО-кардиографию рутинно не проводили. Её использовали в случае расширения объема хирургического вмешательства, либо при клинических проявлениях синдрома малого сердечного выброса в постперфузионном периоде.

Индукцию анестезии проводили 1% раствором пропофола (Диприван, Астра Зенека, Великобритания) 1.5-2.5 мг/кг, анальгезию – 0.005% раствором фентанила (Фентанил, Московский эндокринный завод, Россия) в дозировке 2-4 мкг/кг, миорелаксацию – пипекурония бромидом (Ардуан, ОАО Гедеон Рихтер, Венгрия) в дозировке 0.08 мг/кг (однократное введение).

В доперфузионном и постперфузионном периоде проводили ИВЛ по полужакрытому контуру аппаратом Fabius, или Zeus (Drager, Германия) с FiO_2 40%, потоком свежего газа 2 л/мин, положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 5 см вод. ст. и заданным дыхательным объемом из расчета 6 мл/кг идеальной массы тела. Расчет идеальной массы тела производился по формуле: $52 + 1.9 \times (0.394 \times \text{рост (см)} - 60)$ для мужчин и $49 + 1.7 \times (0.394 \times \text{рост} - 60)$ для женщин. Целевые значения напряжения углекислого газа в выдыхаемом воздухе (etCO_2) составляли 32-40 мм рт. ст. и определяли минутный объем дыхания.

В период проведения экстракорпорального кровообращения в обеих группах проводили малообъемную протективную ИВЛ в режиме контроля по объему, с дыхательным объемом 1-2 мл/кг и ПДКВ 5 см вод. ст.

Поддержание анестезии в доперфузионный и постперфузионный период осуществляли севофлюраном (Севоран, Эббот, США) с минимальной альвеолярной концентрацией 1.0, во время экстракорпорального кровообращения поддержание анестезии проводили пропофолом в виде инфузии со скоростью 4 мг/кг/ч. Мониторинг глубины анестезии осуществляли при помощи BIS-монитора (BIS A-2000 XP PLATFORM, Aspect Medical Systems, США).

Инфузионную терапию в доперфузионном периоде в группе ИК проводили сбалансированным изотоническим кристаллоидным раствором (Стерофундин, Б Браун, Германия). Её объем определялся анестезиологом из расчета физиологической потребности в жидкости (4мл/кг/ч), а так же корректировался с учетом темпа диуреза и кровопотери. При МиЭКК от инфузионной нагрузки в доперфузионный период воздерживались, используя умеренную вазопрессорную поддержку при явлениях относительной гиповолемии на фоне анестезии. Применяли внутривенную продленную инфузию норэпинефрина 0.01 – 0.2 мкг/кг/мин (Норадреналин, Laboratoire AGUETTANT, Франция).

Объем волемической нагрузки во время перфузионного периода соответствовал объему первичного заполнения экстракорпорального контура.

Допускалось дополнительное введение кристаллоидных сбалансированных растворов при недостаточном венозном возврате, не связанном с механическими причинами.

2.2.2.2 Экстракорпоральное кровообращение

Всем пациентам было выполнено АКШ в условиях нормотермического экстракорпорального кровообращения и кардиopleгии. Методика проведения экстракорпорального кровообращения и защиты миокарда соответствовала локальным стандартам, принятым в клинике, и была одобрена на заседании этического комитета при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. В обеих группах использовали аппарат HLM-20 (Maquet, Германия), терморегулирующее устройство HCU-20 (Maquet, Германия). Температуру тела пациента поддерживали на уровне нормотермии (36.6°C), проводили антеградную кровяную нормотермическую перемежающуюся калиевую кардиopleгию. В обеих группах применяли стандартные датчики безопасности, согласно текущим международным рекомендациям [184].

Первичное заполнение экстракорпорального контура производили до этапа канюляции. Раствор для первичного заполнения экстракорпорального контура представлял собой смесь 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора (Стерофундин, Б Браун, Германия), 200мл 15% маннитола (Маннит, ОАО Биохимик, Россия), 500мл 4% раствора сукцинированного желатина (Гелофузин, Б. Браун Медикал АГ, Швейцария), 100мл 4% раствора гидрокарбоната натрия (Натрия гидрокарбонат-ЭСКОМ, ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия) и 10 тысяч единиц гепарина натрия (Гепарин-натрий Браун, Б Браун, Германия), в соответствие со стандартом, принятым в клинике. Суммарный объем раствора, вводимого в экстракорпоральный контур, зависел от типа системы экстракорпорального кровообращения (описано в соответствующем

разделе). Методику ретроградного заполнения экстракорпорального контура собственной кровью не применяли.

Производительность главного насоса зависела от площади поверхности тела пациентов (S), которая рассчитывалась по формуле Дюбуа: $S(\text{м}^2) = 0.007184 * m^{0.425} * h^{0.725}$, где m – масса тела пациента (кг), h – рост пациента (м). Объемную скорость перфузии (ОСП), соответствующую производительности главного насоса, рассчитывали по формуле: $\text{ОСП (л/мин)} = 2.6 * S$.

В обеих группах использовали стандартный протокол системной гепаринизации. Перед канюляцией внутривенно вводили гепарин натрия в дозировке 3 мг/кг массы тела пациента с последующим контролем ВАС через 5 минут и в дальнейшем каждые 30 минут. В качестве целевого ВАС было принято значение не менее 480 секунд, согласно инструкции к расходным материалам для экстракорпорального кровообращения. Реверсию гепарина производили при помощи внутривенного введения раствора протамина сульфата (Протамина сульфат, ООО Эллар, Россия) в соотношении 1:1. На момент окончания операции обязательным условием было достижение значений ВАС менее 140 сек. Тромбоэластографию рутинно не применяли. При сохраняющихся признаках диффузного кровотечения из тканей определяли количество фибриногена сыворотки и проводили тромбоэластографию для определения показаний к дополнительному введению антифибринолитических препаратов и трансфузии СЗП.

Контроль кислотно-основного состояния (КОС) в обеих группах производили в режиме альфа-стат. Показатели КОС использовали для мониторинга качества перфузии и поддерживали их на референсном уровне: $\text{pH } 7.32 - 7.42$, $\text{p}_a\text{O}_2 > 200 \text{ mm Hg}$, $\text{pCO}_2 35 - 45 \text{ mm Hg}$, $\text{HCO}_3 26 - 32 \text{ ммоль/л}$, $\text{BE } -2 - +2$. Уровень электролитов крови также поддерживали на целевом уровне ($\text{Na}^+ 135 - 145 \text{ ммоль/л}$, $\text{K}^+ 4.0 - 5.5 \text{ ммоль/л}$, $\text{Ca}^{2+} 1.13 - 1.32 \text{ ммоль/л}$). При выявлении отклонений показателей производилась коррекция параметров ИВЛ, параметров перфузии, метаболического и электролитного статуса. Уровень гликемии поддерживали на уровне $3.5 - 5.5 \text{ ммоль/л}$ у

пациентов без сахарного диабета и на уровне 5.5 – 8.5 ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом. Для коррекции уровня гликемии проводили продленную инфузию препарата инсулина короткого действия (Актрапид НМ, Ново Нордиск А/С, Дания), скорость введения корректировали в зависимости от уровня гликемии, согласно принятому в клинике утвержденному локальному протоколу. При значении гликемии 6.1 – 12.2 ммоль/л начинали введение инсулина со скоростью 2 Ед/ч, при уровне гликемии > 12.2 ммоль/л – со скоростью 4 Ед/ч. При сохраняющемся уровне гликемии более 7.8 ммоль/л продолжали введение инсулина со скоростью 1-2 Ед/ч, при значении 6.7 – 7.8 ммоль/л – 0.5-1 Ед/ч, 6.1-6.7 ммоль/л – 0.1-0.5 Ед/ч. Сравнение показателей КОС, уровня электролитов и гликемии между группами не производилось, поскольку они являлись модифицируемыми.

После окончания экстракорпорального кровообращения остаток крови из экстракорпорального контура возвращали в кровеносное русло пациента через артериальную канюлю путем вытеснения эквивалентным объемом 0.9% раствора натрия хлорида (NaCl 0.9%, ООО «Гематек», Россия).

2.2.2.3 Интраоперационное ведение пациентов в контрольной группе

В группе ИК применяли традиционный подход к ведению пациентов, принятый в клинике, и классическое ИК. Использовали стандартный набор для проведения экстракорпорального кровообращения с мембранным оксигенатором производителей Teguto (Бельгия), либо Maquet (Германия), консоли АИК, содержащие роликовых насосов.

Особенности ведения пациентов в группе ИК включали:

- ИК с применением роликовых насосов
- Поступление венозной крови от пациента в твердый резервуар с последующим оксигенированием и декарбоксилированием (открытый экстракорпоральный контур)

- Определение объема первичного заполнения экстракорпорального контура и последующего объема инфузионной терапии на основании достижения минимального необходимого уровня в твердом венозном резервуаре (300 мл) при расчетной производительности главного насоса
- Стандартную кардиотомную аспирацию при помощи роликового насоса
- Забор раневой крови в экстракорпоральный контур без предварительной обработки
- Разгрузку полостей сердца при помощи вакуум-ассистированного венозного оттока
- Дренирование корня аорты при помощи отдельного роликового насоса
- Стандартную фиксацию канюль без наложения дополнительного кисетного шва в области постановки венозной канюли
- Допустимое болюсное введение лекарственных препаратов
- Определение объема инфузионной терапии анестезиологом на основании принятого в клинике подхода
- Расположение датчика уровня жидкости на твердом резервуаре на уровне, соответствующем 300мл

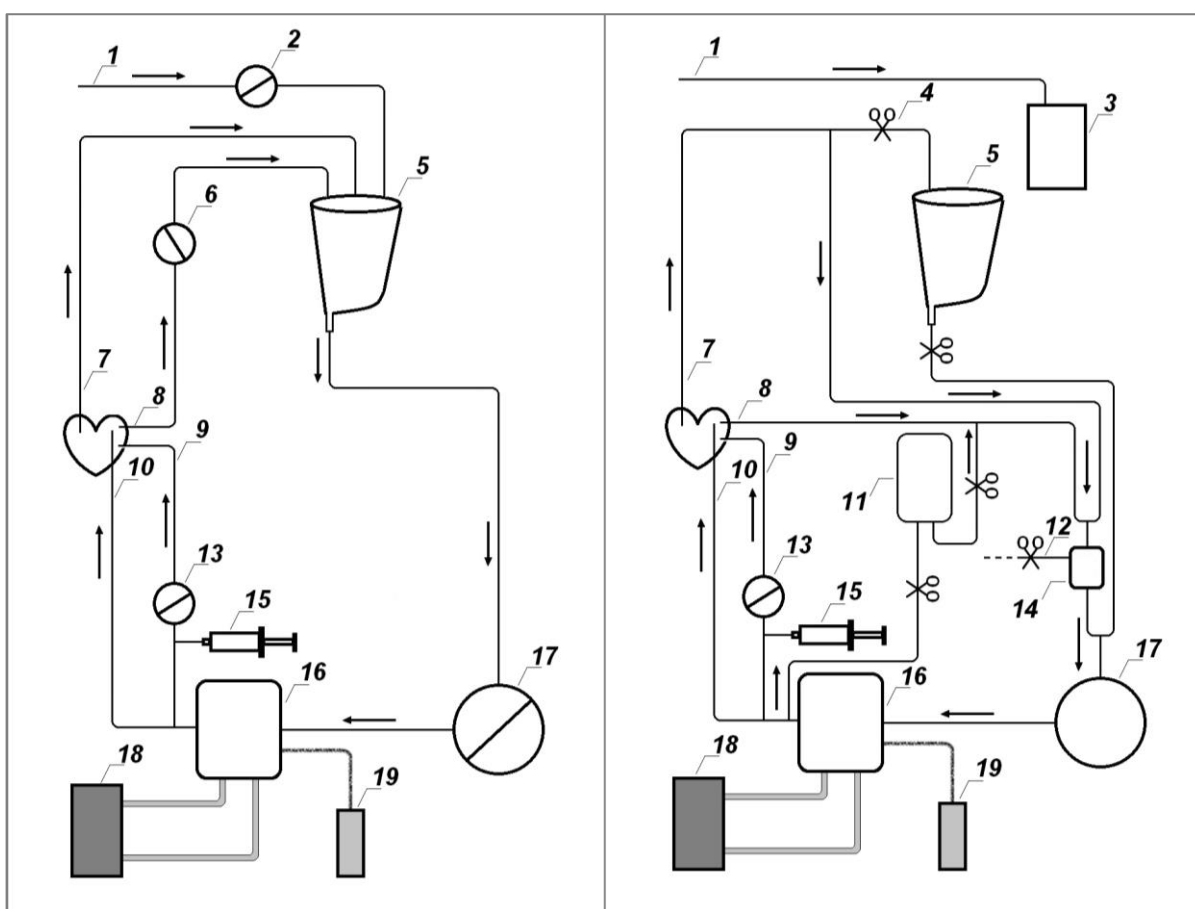
Экстракорпоральный контур в группе ИК включал в себя:

- мембранный оксигенатор
- стандартный набор магистралей
- твердый кардиотомный резервуар
- систему для проведения кровяной кардиоплегии

Решение о применении аппарата аутогемотрансфузии в группе ИК принимали в том случае, если в постперфузионном или раннем послеоперационном периоде кровопотеря превышала 500мл.

2.2.2.4 Интраоперационное ведение пациентов в группе исследуемой стратегии

В группе МиЭКК для проведения экстракорпорального кровообращения применяли консоль Rotaflow (Maquet, Германия). Схемы экстракорпоральных контуров, которые применяли в исследовании, отображены на Рисунке 9.



1 – линия кардиотомной аспирации, 2– роликовый насос для кардиотомной аспирации, 3 – аппарат аутогемотрансфузии, 4 – магистральный зажим, 5 – твердый резервуар, 6 – роликовый насос для дренирования корня аорты, 7 – венозная магистраль, 8 – линия дренирования корня аорты, 9 – линия кардиopleгии, 10 – артериальная магистраль, 11 – мягкий резервуар, 12 – линия деаэрации, 13 – насос для подачи кардиopleгии, 14 – воздушная ловушка венозной линии, 15 – кардиopleгический раствор, 16 – оксигенатор, 17 – главный насос, 18 – терморегулирующее устройство, 19 – смеситель газов

Рисунок 9 – Схема экстракорпоральных контуров, которые применяли в группах ИК и МиЭКК (комментарии даны в тексте)

В группе МиЭКК для проведения экстракорпорального кровообращения применяли консоль Rotaflow (Maquet, Германия). Минимизированный экстракорпоральный контур представлял собой оригинальный набор «MECC Set» (Maquet, Германия), либо модифицированный классический контур, отвечающий необходимым требованиям. При использовании модифицированного контура применяли оксигенаторы для взрослых пациентов производителей Terumo (Бельгия), либо Maquet (Германия) с набором оригинальных магистралей. В группе МиЭКК использовали аппарат для аутогемотрансфузии (Cell saver 5+, Haemonetics, США).

Особенности интраоперационного ведения пациентов группы МиЭКК включали:

- Проведение экстракорпорального кровообращения по закрытому контуру
- Использование центрифужного насоса
- Расчетный объем раствора первичного заполнения экстракорпорального контура, соответствующий объему магистралей, вычисляемому в зависимости от их диаметра и длины (Таблица 2)
- Абсолютное исключение контакта крови с воздухом
- Применение кинетического дренажа корня аорты
- Сепарацию и обработку кардиотомной крови при помощи аппарата аутогемотрансфузии
- Абсолютное исключение болюсного введения лекарственных препаратов, применение продленной инфузии
- Управление преднагрузкой во время хирургических манипуляций при помощи изменения положения операционного стола
- Использование мягкого резервуара, исключаяющего контакт крови с воздухом при недостаточной разгрузке полостей сердца
- Введение кристаллоидных сбалансированных растворов в период экстракорпорального кровообращения исключительно при невозможности достигнуть адекватного венозного возврата иными способами.

Таблица 2 – Определение объема раствора, необходимого для заполнения 1 м магистрали экстракорпорального контура в зависимости от её внутреннего диаметра [36]

Внутренний диаметр магистрали		Объем
в дюймах	в миллиметрах	в миллилитрах
1/4	6	33
3/8	9	65
1/2	12	120

Обязательным требованием к расходным материалам и вмешательству в группе МиЭКК было строгое соответствие следующим критериям:

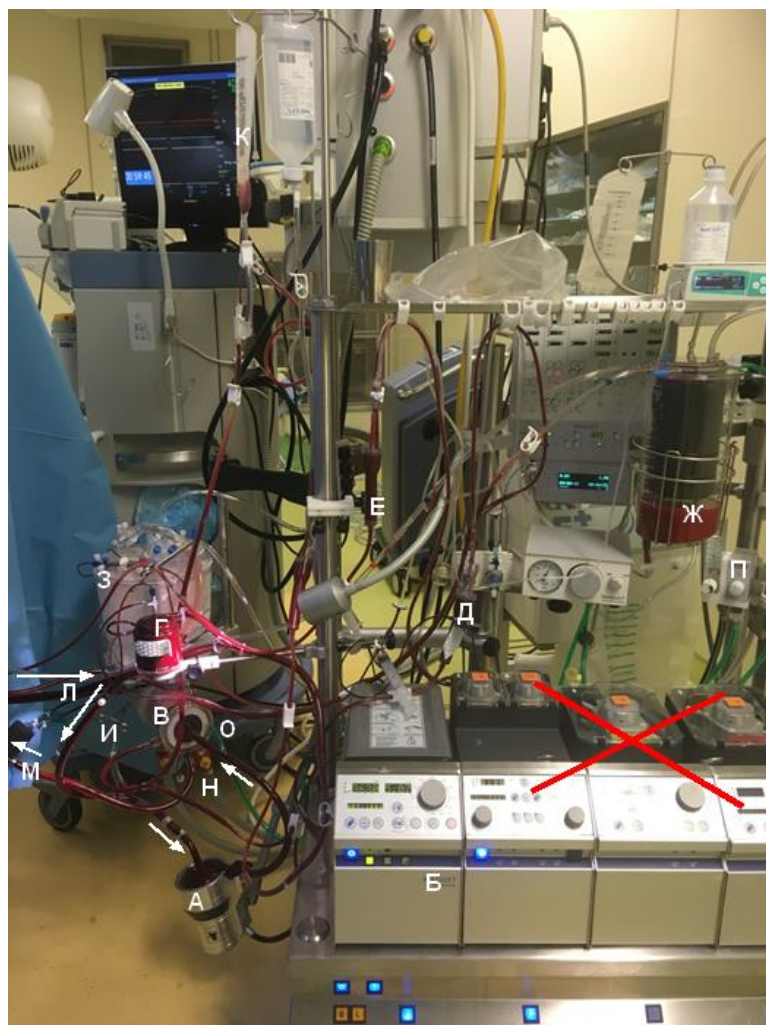
- минимизированный закрытый экстракорпоральный контур
- биосовместимое покрытие всех компонентов
- центрифужный насос
- устройство для элиминации воздуха венозной линии
- кинетический дренаж корня аорты
- аппарат для аутогемотрансфузии
- система для проведения кровяной кардиоплегии
- датчик давления венозной линии экстракорпорального контура
- мягкий резервуар, исключая контакт крови с воздухом
- дополнительный кисетный шов в области венозной канюли
- незамедлительный хирургический гемостаз, независимо от этапа операции и интенсивности кровотечения
- расположение датчика уровня жидкости на устройстве элиминации воздуха
- включение в экстракорпоральный контур твердого кардиотомного резервуара, разобщенного с системой циркуляции при помощи двух зажимов.

Наличие гепарин-содержащего покрытия не являлось обязательным условием для соответствия критериям МиЭКК.

Инструментальную оценку преднагрузки производили при помощи измерения ЦВД. В процессе хирургического вмешательства требовалась непрерывная коммуникация, направленная на управление преднагрузкой и кровопотерей. Оперирующий хирург и ассистенты производили непрерывный визуальный контроль степени наполнения камер сердца, количества отделяемого из области наложения дистальных анастомозов, информировали об изменениях анестезиолога и перфузиолога. Анестезиолог непрерывно регистрировал и сообщал операционной бригаде динамику показателей ЦВД, дозировку вазопрессоров, количество отделяемого в аппарате аутогемотрансфузии. Перфузиолог мониторировал и озвучивал динамику давления в венозной магистральной, наличие и объем крови в мягком резервуаре. Описанные показатели сопоставляли с этапом операции, плетизмограммой на мониторе, показателями сАД. Операционной бригадой совместно принималось решение о следующих возможных действиях:

- изменение положения операционного стола
- необходимость хирургического гемостаза источников, которые в иных условиях были бы расценены как незначительные
- резервирование, или смещение объема крови из мягкого резервуара
- необходимость дополнительной инфузии кристаллоидных растворов
- изменение дозировки вазопрессорной поддержки
- возможность снижения производительности главного насоса (после снятия зажима с аорты)
- конверсия в классическое ИК.

На Рисунке 10 представлена фотография модульной системы МиЭКК, которую применяли у пациентов в исследовании.



Красными линиями перечеркнуты модули управления роликовыми насосами аппарата ИК, которые не использовали при МиЭКК. Данные консоли были доступны для обеспечения возможности конверсии в классическое ИК с применением кардиотомной аспирации.

Стрелкой обозначено направление кровотока: от пациента к оксигенатору.

А – центрифужный насос, Б – консоль управления главным насосом, В – мембранный оксигенатор, Г – воздушная ловушка венозной линии, Д – система кинетического дренирования корня аорты, Е – система кровяной кардиopleгии, Ж – резервуар аппарата аутогемотрансфузии, З – твердый резервуар, разобренный с экстракорпоральной циркуляцией, И – разобщающий зажим, позволяющий произвести мгновенную конверсию системы в классическое ИК, К – мягкий резервуар, Л - венозная магистраль, М – артериальная магистраль (направление кровотока обозначено стрелкой: от оксигенатора к пациенту), Н – магистрали терморегулирующего устройства для подачи воды к оксигенатору, О – магистраль подачи газовой смеси, П – смеситель газов (воздух, O_2).

Рисунок 10 – Фотография модульной системы МиЭКК, которая применялась в исследовании (описание дано в тексте)

Показаниями для конверсии в классическое ИК с применением твердого венозного резервуара и открытым контуром считали угрозу воздушной эмболии, изменение хода операции, сопровождающееся открытием полостей сердца и применением массивной кардиотомной аспирации (в объеме 1000 мл крови и более). Возможность конверсии в классическое ИК обеспечивали наличием разобщающих зажимов на магистрали оттока из кардиотомного резервуара, при снятии которых система мгновенно могла быть переведена в открытую. Консоли роликовых насосов, предназначенные для кардиотомной аспирации, при проведении МиЭКК были доступны, что также позволяло при необходимости сменить перфузионную стратегию.

2.2.3 Послеоперационный период

После окончания операции все пациенты были переведены в ОРИТ в состоянии медикаментозной седации (при определении глубины седации по шкале RASS от -3 до -4 баллов) и на ИВЛ через эндотрахеальную трубку.

Решение об экстубации принималось врачом анестезиологом-реаниматологом в ОРИТ на основании принятых в клинике критериев:

- восстановление ясного сознания, мышечного тонуса и рефлексов (по шкале Aldrete не менее 9 баллов)

- восстановление адекватного спонтанного дыхания
- стабильная гемодинамика
- компенсированный метаболический статус
- отсутствие признаков хирургического кровотечения
- отсутствие других нарушений витальных функций.

Показаниями к назначению катехоламинов считали клинические проявления сердечно-сосудистой недостаточности. Выбор медикаментозного агента и его дозировку определяли согласно алгоритму, предложенному в оксфордском руководстве по кардиоторакальной хирургии [119]. Целевым

уровнем среднего артериального давления считали 60 mm Hg. При его снижении проводили поиск причин и дифференциальную диагностику явлений гиповолемии, вазодилатации и синдрома малого сердечного выброса. При изолированном снижении диастолического АД < 60 mmHg, показателях ЦВД < 6 mmHg и значениях сердечного индекса > 2.5 л/м²/мин по данным ЭХО-КГ контрактильность левого желудочка считали удовлетворительными и артериальную гипотензию расценивали как проявление абсолютной, или относительной гиповолемии на фоне вазодилатации. Для дифференциальной диагностики многочисленных причин вазоплегии производили оценку гидробаланса пациента, показателей термометрии, лабораторные показатели КОС, исключали признаки кровотечения, оценивали уровень гемоглобина и гематокрита, производили их коррекцию. Пациентам с признаками вазоплегии и относительной гиповолемии назначали норэпинефрин (Норадреналин, Laboratoire AGUETTANT, Франция) в виде болюсного введения 40 мкг с последующей инфузией начиная с дозировки 0.03 мкг/кг/мин и пошаговым увеличением на 0.01 мкг/кг/мин при необходимости. В случае достижения дозировки 0.5 мкг/кг/мин ситуацию расценивали как явления шока и начинали инфузию эпинефрина (Адреналин, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия).

Показанием для назначения инотропной поддержки допамином считали проявления синдрома малого выброса левого желудочка (снижение сердечного индекса менее 2.5 л/м²/мин) в сочетании со снижением систолического артериального давления (ниже 90 mmHg), или среднего артериального давления (ниже 60 mmHg), высокими значениями ЦВД (> 10 mm Hg). Исключали механические причины в виде напряженного пневмоторакса, гемотампонады сердца, острую ишемию миокарда (рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ), при отрицательной динамике ЭКГ проводили шунтографию. Производили болюсное введение 1000 мкг допамина (Допамин, АО «Биохимик», Россия) с последующим продолжением инфузии начиная с дозировки 5 мкг/кг/мин, ступенчато повышая дозировку на 1 мкг/кг/мин. При

неэффективности дозировки 10 мкг/кг/мин принимали решение о параллельном введении второго инотропного препарата – эpineфрина. Начинали с болюсного введения 5 мкг эpineфрина и далее в виде инфузии 0.03 – 0.05 мкг/кг/мин. При нарастании тахикардии (ЧСС > 100 в мин.), отсутствии прироста сердечного индекса по ЭХО-КГ, верифицированных явлениях шока переходили на изолированное введение эpineфрина с пошаговым увеличением дозировки на 0.01 мкг/кг/мин максимально до 0.5 мкг/кг/мин.

При стабилизации гемодинамики производили ступенчатое снижение дозировки препаратов. Пороговым моментом для оценки необходимости дальнейшего продолжения их инфузии считали дозировку эpineфрина 0.03 мкг/кг/мин, допамина 5мкг/кг/мин, норэpineфрина 0.05 мкг/кг/мин. В этом случае проводилось прекращение внутривенной седации и оценка статуса пациента. При отсутствии значимого снижения ФВ ЛЖ, отсутствии снижения индекса экстракции, отсутствия явлений гиповолемии, метаболического ацидоза, гиперлактатемии, анемии, подлежащей коррекции, инфузию катехоламинов прекращали, производили экстубацию и активизацию пациента. При сохраняющихся явлениях миокардиального станнинга, проявлениях синдрома малого выброса, требующих инотропной стимуляции в виде инфузии допамина выше 5мкг/кг/мин, или эpineфрина, экстубация производилась только после их регрессирования и компенсации состояния пациента. Выраженная вазоплегия с потребностью в инфузии норэpineфрина в дозировке выше 0.05 мкг/кг/мин, сопровождающаяся проявлениями декомпенсированного метаболического ацидоза, также считалась временным противопоказанием для экстубации.

В послеоперационном периоде объем инфузионной терапии определялся врачом ОРИТ, включал базовую потребность в жидкости с коррекцией в зависимости от темпа диуреза и потерь по дренажам. Гидробаланс пациента определяли как разницу между жидкостью, введенной и выделенной пациентом жидкостью без учета перспирационных потерь. Производили сложение объема внутривенной инфузии с количеством жидкости, полученной пациентом

энтерально, и вычитали потери жидкости за сутки (количество отделяемого по дренажам, количество мочи, потери по назогастральному, рвота).

Трансфузия препаратов донорских эритроцитов проводилась при снижении уровня гемоглобина менее 80 г/л, или гематокрита менее 20%. Лабораторным показанием к трансфузии донорской СЗП с целью возмещения факторов свертывания крови было принято значение фибриногена сыворотки менее 2 г/л. Решение о проведении трансфузии СЗП принимали в случае верификации снижения уровня фибриногена в сочетании с клиническими признаками кровотечения, снижением показателя ТЭГ FIBTEM < 10мм при отсутствии признаков фибринолиза и нормальных показателях ВАС в конце операции.

Через 24 часа после оперативного вмешательства производили бальную оценку степени тяжести состояния по шкалам Sepsis-related Organ Failure Assesement (SOFA) и Sepsis-related Organ Failure Assesement II (SAPS II) [115, 187].

Стабильное состояние пациентов в послеоперационном периоде определялось отсутствием значимых нарушений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и выделительной системы. При стабильном состоянии пациенты были переведены в профильное (кардиохирургическое) отделение.

2.2.4 Сбор клинико-лабораторных и инструментальных данных

Период наблюдения за пациентом соответствовал госпитальному периоду. В течение стационарного лечения регистрировали отклонения клинико-лабораторных и инструментальных показателей и развитие неблагоприятных событий. Производилось сравнение послеоперационных показателей между группами ИК и МиЭКК.

Спектр лабораторного обследования при ведении пациентов включал оценку КОС, общий анализ крови, биохимический анализ крови, включая

уровень С-реактивного белка, оценку уровня тропонина I, гемокоагулограмму. Инструментальные исследования включали электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), СДЛА, регистрацией новых зон гипокинеза, компьютерную томографию (КТ) головного мозга при подозрении на ОНМК. Также в рамках рутинного послеоперационного наблюдения в 1-е сутки выполняли общий анализ мочи и обзорную рентгенографию грудной клетки. При подозрении на воспалительный процесс в легких выполняли КТ органов грудной клетки. У пациентов с клинической картиной кровотечения в послеоперационном периоде производили тромбоэластографию (ТЭГ) с целью принятия решения о необходимости коррекции отдельных звеньев гемостаза.

Оценку показателей КОС, развернутой гемокоагулограммы, ТЭГ и общего анализа мочи использовали для определения тактики ведения пациентов, сравнение показателей между группами не производилось.

Временные контрольные точки для отдельных групп показателей различались и были определены в зависимости от характеристик показателя (описаны ниже). Максимальные отклонения лабораторных показателей, связанные с течением экстракорпорального кровообращения, ожидалось на момент окончания операции, согласно опубликованным данным исследований и патогенетическим механизмам постперфузионного синдрома. Показатели тяжести состояния и выраженности органной дисфункции оценивали через 24 часа после операции, что было определено алгоритмом шкал оценки.

Контрольными точками для оценки показателей красной крови (гемоглобин, гематокрит) были момент поступления в стационар, после начала экстракорпорального кровообращения и после окончания операции.

Показатели системы гемостаза (количество тромбоцитов, уровень фибриногена) оценивали в момент поступления в стационар и после окончания операции.

Показатели СВО (уровень лейкоцитов, процентное содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, уровень С-реактивного белка)

оценивали при поступлении в стационар, сразу после окончания операции, через 6, 12 и 24 часа после операции.

ЭХО-КГ выполняли на следующий день после хирургического вмешательства (через 24 часа). При регистрации нарушений ритма сердца в период госпитального наблюдения проводили холтеровское мониторирование для верификации и градации аритмии. Уровень тропонина I регистрировали при поступлении в стационар и через 6 часов от момента окончания операции, на основании описанной в литературе динамики его значений при остром повреждении миокарда [212]. Критерием периоперационного повреждения миокарда считали повышение уровня тропонина I сыворотки более чем в 10 раз выше нормального значения [237].

Анализ КОС производили при поступлении в операционную, после начала ИК, перед снятием зажима с аорты, после введения протамина, после окончания операции и далее через 6, 12 и 24 часа. Сравнения данных показателей не проводили. Их значения поддерживали на целевом уровне и данные использовали только для коррекции терапии, параметров перфузии, принятия решения об экстубации и в других клинических ситуациях. Оценку адекватности перфузии при экстракорпорального кровообращения производили путем расчета доставки кислорода к тканям по формуле: $DO_2 = ПИ \times 1.39 \times Hb \times SaO_2 / 100$, где DO_2 – показатель доставки кислорода к тканям (целевое значение при экстракорпоральном кровообращении > 260 мл/мин/м² [232]), ПИ – перфузионный индекс (л/мин/м²), Hb – уровень гемоглобина (г/л), SaO_2 – сатурация артериальной крови (%).

Оценку легочной функции в послеоперационном периоде производили при помощи мониторинга показателей газообмена в рамках анализа КОС. В качестве показателей оксигенации рассматривали парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (p_aO_2 , мм рт. ст.) и отношение p_aO_2 к фракции кислорода во вдыхаемой смеси (p_aO_2/FiO_2) [222]. Значение p_aO_2/FiO_2 от 300 до 400 считали умеренно сниженным, $p_aO_2/FiO_2 < 300$ – существенно сниженным [155].

Биохимические маркеры органной дисфункции (активность АЛТ, АСТ, альфа-амилазы сыворотки, уровень билирубина, креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) оценивали в предоперационном периоде, сразу после окончания операции через 12 и 24 часа. После операции производили сравнение максимальных значений, зарегистрированных за сутки в группах МиЭКК и ИК. Для верификации ОПП, согласно критериям Международного комитета по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (англ. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO*), дополнительно оценивали уровень креатинина через 48 часов и регистрировали темп диуреза в первые 48 часов после операции [174].

Для выявления неврологических осложнений в послеоперационном периоде проводили физикальную оценку неврологического статуса (совместно с неврологом) и нейропсихологическое тестирование. В течение периода госпитализации регистрировали возникновение малых и крупных неврологических событий. Неврологический осмотр производился при поступлении в стационар и ежедневно в послеоперационном периоде. К малым неврологическим событиям относили когнитивный дефицит и послеоперационный делирий. Крупными неврологическими событиями считали транзиторные ишемические атаки (ТИА) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Нейропсихологическое мониторирование проводили в течение всего периода госпитализации, тестирование проводили с интервалом в 24 часа. Проводили тест расстройств познавательных способностей из шести заданий (англ. *6 item cognitive impairment test, 6CIT*), оценку по краткой шкале оценки психического статуса (англ. *mini-mental state examination, MMSE*) и по батарее тестов лобной дисфункции (англ. *frontal assessment battery, FAB*). Верификацию развития делирия производили при помощи метода оценки спутанности сознания в ОРИТ, (англ. *confusion assessment method-intensive care unit, CAM-ICU*). При подозрении на ОНМК верификацию диагноза производили при помощи компьютерной томографии. Алгоритмы проведения когнитивных

тестов приведены в Таблице 3. Интерпретация результатов и верификация развития когнитивного нарушения производилась в соответствии с указанными критериями.

Таблица 3 – Определение когнитивной дисфункции. Алгоритмы тестов

Тест расстройств познавательных способностей из шести заданий (6СІТ)
1. «Какой сейчас год?» (за неправильный ответ 4 балла)
«Какой сей час месяц?» (за неправильный ответ 3 балла)
3. «Запомните адрес, состоящий из 5 компонентов» (например, Иван Коваленко, ул. Героев, 25, Полтава)
4. «Который сейчас час приблизительно — с точностью до часа?» (за неправильный ответ 3 балла)
5. «Выполните обратный счет от 20 до 1» (за одну ошибку 2 балла, за несколько ошибок 4 балла)
6. «Назовите месяцы года в обратном порядке» (за одну ошибку 2 балла, за несколько ошибок 4 балла)
Повторение
7. «Повторите адрес, который был назван Вам раньше» (за каждую ошибку — имя/фамилия/улица/дом/город — по 2 балла)
Трактовка результата: Суммарная оценка 8 баллов и более означает клинически значимое расстройство познавательных способностей.
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)
Перечень заданий для пациента
1. Ориентировка во времени: 0 – 5 - Назовите дату (число, месяц, год, день недели)
2. Ориентировка в месте: 0 – 5 - Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)
3. Восприятие: 0 – 3 - Повторите три слова: карандаш, дом, копейка
4. Концентрация внимания: 0 – 5 - Серийный счет («от 100 отнять 7») - пять раз - Либо: Произнесите слово «земля» наоборот
5. Память 0 – 3 - Припомните три слова (см. п. 3)

Продолжение Таблицы 3

6. Речь - Называние (ручка и часы) 0-2 - Повторите предложение: «Никаких если, и или но» 0 -1 - 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол» 0 – 3
7. Чтение: «Прочтите и выполните» (текст –«Закройте глаза») 0 – 1
8. Напишите предложение 0-1
9. Срисуйте рисунок 0 – 1
Общий балл 0 – 30
Интерпретация результатов: 28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций 24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения 20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности 11 –19 баллов – деменция умеренной степени выраженности 0 – 10 баллов – тяжелая деменция
Батарея тестов лобной дисфункции (FAB)
Концептуализация (0 – 3 балла).
Задание/вопрос: «Что общего между яблоком и грушей?» «Что общего между пальто и курткой?» «Что общего между столом и стулом?»
Результат: за каждое категориальное обобщение дается 1 балл.
Беглость речи (0-9 баллов).
Задание: Закройте глаза и в течение минуты называйте слова на букву «с», исключая имена собственные.
Результат: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 – 2 балла, от 4 до 6 – 1 балл, менее 4 – 0 баллов.
Динамический праксис (1 – 3 балла).
Задание: Повторяйте за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) – ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) – ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии пациент только следит за врачом, при втором предъявлении – повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно.

Продолжение Таблицы 3

<p>Результат: правильное выполнение трех серий движений – 3 балла, двух серий – 2 балла, одной серии (совместно с врачом) – 1 балл.</p>
<p>Простая реакция выбора (0 – 3 балла).</p>
<p>Инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз. Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.</p>
<p>Оценка результата: правильное выполнение – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.</p>
<p>Усложненная реакция выбора.</p>
<p>Инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.</p>
<p>Оценка результата: правильное выполнение – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.</p>
<p>Исследование хватательных рефлексов (0 – 3 балла).</p>
<p>Пациент сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс.</p>
<p>Интерпретация: Отсутствие хватательного рефлекса - 3 балла. Если пациент спрашивает, должен ли он схватить – 2 балла. Если пациент хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует – 1 балл, в противном случае – 0 баллов.</p>
<p>Суммарное количество баллов: от 0 до 18.</p>
<p>Интерпретация теста: 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям. Наличие лобной дисфункции при значении 11 баллов и менее.</p>

2.2.5 Оценка тяжести состояния пациентов

Помимо оценки функции отдельных органов и систем в настоящем исследовании производили оценку тяжести органной дисфункции и тяжести состояния пациентов. В качестве инструментов оценки выраженности органной дисфункции применяли шкалу SOFA, тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале SAPS II [155, 187]. Оценка производилась при поступлении в стационар и по прошествии 24 часов после операции. Производили сравнение показателей между общими группами ИК и МиЭКК.

2.2.6 Оценка скорости послеоперационного восстановления

В качестве показателей скорости послеоперационного восстановления в исследовании рассматривались длительность послеоперационной ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ и продолжительность госпитализации. Критерии раннего послеоперационного восстановления были определены на основе данных ранее опубликованных исследований и клинических рекомендаций: продолжительность ИВЛ менее 6 часов и длительность пребывания в ОРИТ менее 24 часов [65, 71, 104, 142, 164]. От оценки соответствия продолжительности госпитализации критериям Fast Track было решено воздержаться ввиду отсутствия данных критериев для локальных центров [92].

2.2.7 Разработка алгоритма выбора стратегии ведения пациентов

Для разработки алгоритма выбора стратегии ведения пациента в зависимости от исходного статуса был произведен поиск независимых предикторов, оказывающих влияние на течение послеоперационного периода. В качестве потенциальных факторов были рассмотрены показатели по шкале EuroSCORE II, отдельные параметры, включенные в модель данной шкалы

(женский пол, возраст, наличие хронической болезни почек, сахарный диабет, высокий класс по NYHA 3-4, наличие атеросклеротического поражения экстракардиальных сосудов, значение ФВ ЛЖ, СДЛА), количество баллов по шкалам SOFA и SAPS до операции. Показателями улучшения течения послеоперационного периода считали сокращение времени послеоперационной ИВЛ, длительности пребывания в ОРИТ, снижение показателей полиорганной дисфункции и тяжести состояния в послеоперационном периоде. Был произведен многофакторный регрессионный анализ с пошаговым исключением наименее значимых предикторов. Дополнительно было произведено сравнение частоты случаев благоприятного течения послеоперационного периода в группах между пациентами с различным исходным операционным риском. Операционный риск считали низким при значениях EuroSCORE II < 2 баллов (вероятность летального исхода < 2%). Операционный риск считали повышенным (средний и высокий) при EuroSCORE II ≥ 2 баллов (вероятность летального исхода ≥ 2%) [26, 107]. Течение послеоперационного периода считали благополучным при короткой продолжительности ИВЛ (< 6 часов), отсутствии необходимости пребывания пациента в ОРИТ более 24 часов, отсутствии потребности в инфузии катехоламинов, отсутствии неврологических осложнений. На основании оценки влияния предикторов и результатов сравнения групп был разработан алгоритм принятия решения о выборе стратегии периоперационного ведения пациентов в зависимости от исходных показателей.

2.2.8 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных производили при помощи программы «Statistica 10.0.1011.0», StatSoft Inc (США).

Для качественных признаков указаны абсолютные и процентные значения встречаемости признака в группах, количественные данные

представлены в виде среднего значения (M) \pm среднее квадратическое отклонение (σ), либо медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентиля.

Различия по качественным признакам оценивали при помощи метода углового преобразования Фишера. Производилось преобразование процентных значений долей встречаемости признака (P) в радианы угла (φ). Значение угла, соответствующего доли 100%, принимали за 180° , т.е. равным π радиан ($\varphi = 3.142$), значение φ для каждой доли определялось по формуле $\varphi = 2\arcsin\sqrt{P}$. Для оценки значимости различия долей вычисляли эмпирическое значение φ по формуле: $\varphi_{\text{эмп}} = (\varphi_1 - \varphi_2) \times \sqrt{(n_1 * n_2 / (n_1 + n_2))}$, где φ_1 и φ_2 доли встречаемости признака в группах, n_1 и n_2 – количество пациентов в группах наблюдения. Достоверность определяли путем построения оси значимости, нулевую гипотезу отклоняли в случае если $\varphi_{\text{эмп}}$ превышало критическое значение 1.64, что соответствовало $p < 0.05$.

Различия по количественным признакам оценивали при помощи t -критерия Стьюдента, или U -критерия Манна-Уитни, в зависимости от типа распределения и объема выборки. Нормальность распределения верифицировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. При наличии распределения, отличного от нормального, хотя бы в одной группе отдавали предпочтение непараметрическому критерию.

Многофакторный регрессионный анализ производили с пошаговым исключением наименее значимых предикторов, мониторируя достоверность модели при каждом шаге. Верификация линейной зависимости осуществлялась при помощи построения диаграммы рассеяния. Мультиколлинеарность исключалась путем попарного определения корреляции признаков путем построения матрицы, корреляция переменных менее ± 0.5 считалась незначимой. Для построенной модели определяли множественный коэффициент корреляции (R), допустимым значением коэффициента детерминации (R^2) при последнем шаге исключения предикторов считали ≥ 0.3 (корреляция более, чем в 30% случаев). Определяли скорректированный коэффициент детерминации ($R^2_{\text{кор}}$) с поправкой на количество степеней

свободы. Оценивали коэффициент регрессии (b) и стандартизованный бета-коэффициент ($b_{ст}$), для которых определяли стандартную ошибку (m_b и $m_{бст}$). Свободный член уравнения парной регрессии (b_0) считали включенным в модель, поскольку его нулевого значения не ожидалось. Значимость параметров регрессии проверяли при помощи t -критерия Стьюдента, валидность модели регрессии проверяли при помощи F -критерия Фишера. При значении $p < 0.05$ гипотеза отсутствия линейной связи отклонялась, влияние предиктора на исход считали статистически значимым.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Исходные показатели в группах

Среди пациентов, принявших участие в исследование, преобладали мужчины (19 пациентов мужского пола и 3 пациента женского пола в группе МиЭКК, 19 пациентов мужского пола и 4 пациента женского пола в группе ИК). Статистически значимого различия в распределении пациентов по признаку пола и антропометрическим характеристикам между группами не наблюдалось (Таблица 4).

Таблица 4 – Демографические данные пациентов и показатели операционного риска

Показатель	ИК n = 23	МиЭКК n = 22	p, $\Phi_{\text{ЭМП}}$
Возраст, год(а)/лет	66.0 (58.0; 69.0)	60.5 (57.0; 67.0)	p = 0.174**
Женский пол, N(%)	4 (17.4)	3 (13.6)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.348$
S тела, м ²	2.03 (1.89; 2.15)	2.05 (1.92; 2.14)	p = 0.937
Индекс массы тела	28.48 ± 4.9	29.4 ± 5.4	p = 0.569*
EuroSCORE II, баллы	1.8 (1.1; 2.8)	2.0 (1.2; 3.4)	p = 0.464**
EuroSCORE II <2 баллов, N (%)	13 (56.5)	11 (50.0)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.439$
EuroSCORE II ≥ 2, N (%)	10 (43.5)	11 (50.0)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.159$

Примечание: Данные представлены в виде N(%), $M \pm \sigma$, или Me (25-й и 75-й перцентиль); p получен при помощи t-критерия Стьюдента (*), U-критерия Манна-Уитни (**), или ϕ критерия Фишера ([#])

Большинство пациентов в обеих группах были старше 50 лет, медиана возраста составила 66.0 (58.0; 69.0) и 60.5 (57.0; 67.0) в группах ИК и МиЭКК соответственно. Исходно группы были сопоставимы по степени операционного риска, коморбидности и выраженности органной дисфункции (Таблица 5). Количество пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), гипертонической

болезнью (ГБ), высоким функциональным классом (ФК) стенокардии, ОИМ в анамнезе, хронической болезнью почек, перенесенными ТИА или ОНМК не имело статистических значимых различий между группами.

Таблица 5 – Исходные показатели органной дисфункции и коморбидности пациентов

Показатель	ИК n = 23	МиЭКК n = 22	p, $\Phi_{\text{ЭМП}}$
SOFA, баллы	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	p = 0.81**
SAPS II, баллы	12.0 (12.0; 12.0)	12.0 (12.0; 13.0)	p = 0.902**
ИБС III-IV ФК, N (%)	19 (82.6)	20 (90.9)	p > 0.05 [#] $\Phi = 0.831$
Перенесенный ОИМ, N (%)	10 (43.5)	11 (50.0)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.439$
ГБ, N (%)	19 (82.6)	17 (77.3)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.448$
Сахарный диабет, N (%)	4 (17.4)	4 (18.2)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.069$
ХОБЛ, N (%)	2 (8.7)	1 (4.5)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.567$
ОНМК, ТИА, N (%)	1 (4.3)	0 (0)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 1.409$
Хроническая болезнь почек, N (%)	3 (13.0)	4 (18.2)	p > 0.05 [#] $\Phi_{\text{ЭМП}} = 0.476$

Примечание: Данные представлены в виде N(%), $M \pm \sigma$, или Me (25-й и 75-й перцентиль); p получен при помощи t-критерия Стьюдента (*), U-критерия Манна-Уитни (**), или Φ критерия Фишера ([#])

Всем 45 пациентам, принявшим участие в исследовании, было проведено АКШ в условиях экстракорпорального кровообращения и кардиopleгии, как и

было запланировано при поступлении (Таблица 6). Каждому из них было успешно выполнено от 3 до 5 дистальных коронарных анастомозов, медианное значение количества шунтов между группами не различалось. Различий в длительности операций между группами также не было. У большинства пациентов длительность экстракорпорального кровообращения не превышала 3 часов, за исключением одного пациента в группе МиЭКК. Среднее время пережатия аорты при большинстве операций не превышало 60 минут, без достоверных различий между группами. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были выписаны, летальных исходов не было.

Таблица 6 – Характеристики оперативного вмешательства в группах

Показатель	ИК	МиЭКК	p, φ
Операция, мин	250.0 (240.0; 265.0)	247.5 (200.0; 262.0)	p = 0.284**
ЭКК, мин	95.0 (81.0; 119.0)	106.0 (89.0; 114.0)	p = 0.761**
Количество шунтов, N	3.0 (3.0; 4.0)	3.0 (3.0; 4.0)	p = 0.507**
Пережатие аорты, мин	59.3 ± 13.4	60.3 ± 15.1	p = 0.82*

Примечание: Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, или Me (25-й и 75-й перцентиль), p получен при помощи t-критерия Стьюдента (*), или U-критерия Манна-Уитни (**)

3.2 Показатели гомеостаза в послеоперационном периоде

3.2.1 Системный воспалительный ответ

Исходные показатели количества лейкоцитов, процентного содержания нейтрофилов и уровня С-реактивного белка у пациентов обеих групп были в пределах нормы, без достоверных различий. После операции в обеих группах отмечалось повышение уровня маркеров СВО. Наблюдался транзиторный лейкоцитоз, увеличение процентного количества нейтрофилов и повышение уровня С-реактивного белка с достоверно более высокими значениями в группе ИК. Динамика маркеров СВО в группах представлена в Таблице 7 и на Рисунке

11. Максимальные значения количества лейкоцитов наблюдались сразу после окончания хирургического вмешательства с последующей нормализацией в течение суток. В первые сутки после операции у пациентов обеих групп отмечалось повышение температуры тела без достоверных различий между средними значениями данного показателя. Сравнение медианных значений максимальных значений температуры тела в течение первых суток (37.93 ± 0.33 против 36.95 ± 0.36 °C в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.1$) не показало статистически достоверных различий. В то же время, в группе МиЭКК ни у одного пациента не наблюдалось повышение температуры тела до фебрильных значений ($\geq 38^\circ\text{C}$), в то время как в группе ИК фебрильная гипертермия отмечалась у 8 пациентов, что было статистически значимым различием ($\varphi_{\text{эмп}} = 4.23$, $p < 0.05$). Ни у одного пациента в течение госпитального периода не было зарегистрировано осложнений, связанных с присоединением инфекции.

Таблица 7 – Показатели выраженности системного воспалительного ответа в группах

Показатель (референсное значение)	ИК	МиЭКК	p
Показатели до операции			
L ($4.0 - 9.0 \cdot 10^9/\text{л}$)	7.16 ± 81	7.56 ± 1.72	$p = 0.46$
Nf (48.0 - 78.0%)	59.57 ± 8.78	59.87 ± 7.65	$p = 0.9$
СРБ (0 - 5мг/л)	5.54 ± 3.08	5.84 ± 5.98	$p = 0.83$
Показатели после окончания операции			
L ($4.0 - 9.0 \cdot 10^9/\text{л}$)	16.89 ± 5.59	12.81 ± 4.65	$p = 0.011$
Nf (48.0 - 78.0%)	80.17 ± 7.61	69.88 ± 9.86	$p < 0.001$
СРБ (0 - 5мг/л)	42.52 ± 13.62	8.55 ± 4.43	$p < 0.001$

Примечание: L – количество лейкоцитов, Nf – процентное количество нейтрофилов, СРБ – уровень С-реактивного белка. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$; p получен при помощи t-критерия Стьюдента

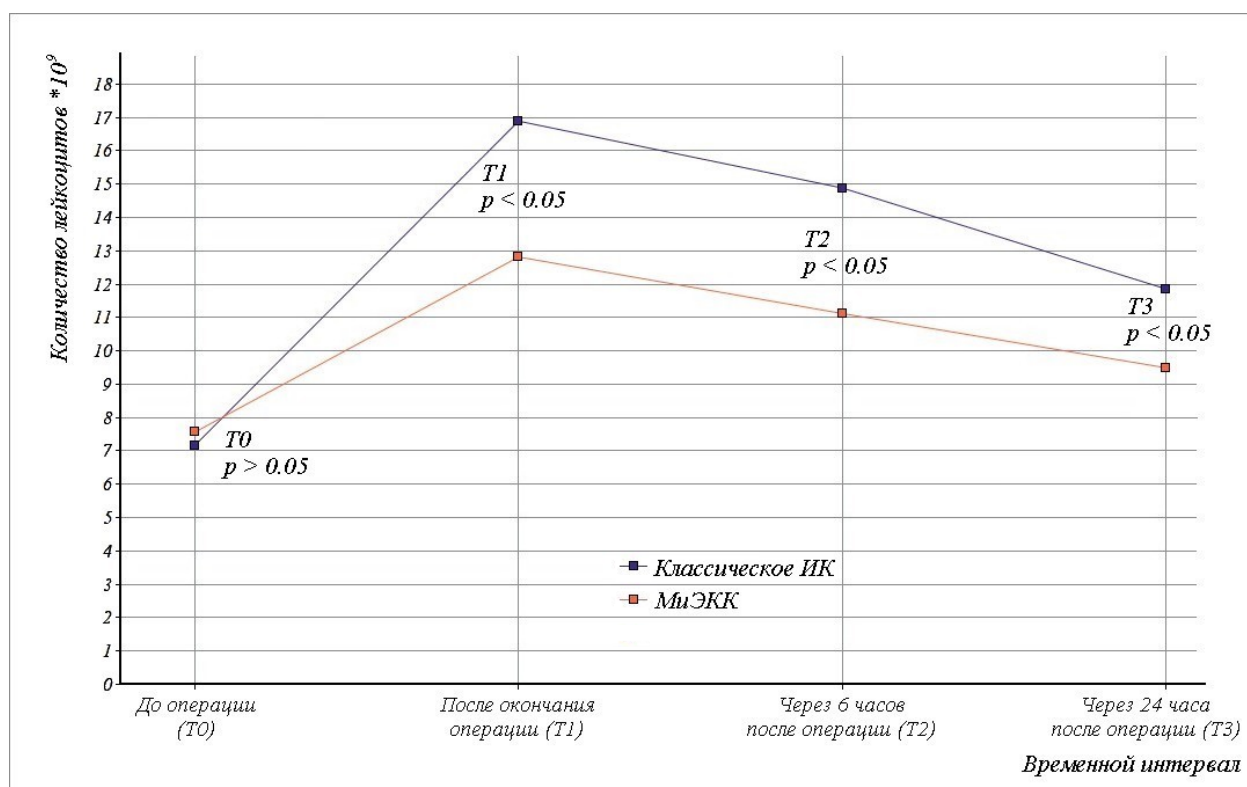


Рисунок 11 – Динамика количества лейкоцитов крови *10⁹/л в группах ИК и МиЭКК, данные представлены в виде $M \pm \sigma$

3.2.2 Показатели красной крови и выраженность гемодилюции

Перед операцией значения уровня гемоглобина и гематокрита между группами достоверно не различались (Hb 124 ± 11.8 против 126 ± 9.9 г/л, $p = 0.566$, Ht 37.1 ± 4.3 против 38.9 ± 3.6 %, $p = 0.566$ в группах ИК и МиЭКК соответственно). Инфузионная нагрузка в доперфузионном периоде в группе ИК составляла расчетный объем в зависимости от массы тела. В группе МиЭКК она включала только количество раствора, необходимое для разведения лекарственных препаратов с целью введения при помощи перфузора. Было получено достоверное различие между объемом введенной жидкости: в группе ИК он составлял 398 (346; 434), а группе МиЭКК 84 (77; 100) мл ($p < 0.001$). Для первичного заполнения контура ИК в обеих группах использовали раствор с одинаковым составом. Объем первичного заполнения контура классического ИК был закономерно выше, чем у МиЭКК (1352 ± 94.7 против 841 ± 50.3 мл при ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$). Дополнительного введения

жидкости для улучшения венозного возврата в интра- и постперфузионном периоде не потребовалось. На момент окончания операции гидробаланс достоверно различался между группами и был выше у пациентов ИК (против 53.65 ± 432.48 против $-689,45 \pm 356.967$ мл в группе ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$).

Интраоперационная кровопотеря в группе ИК была достоверно ниже, поскольку в группе МиЭКК кардиотомную кровь возвращали пациенту позже, после обработки при помощи аппарата аутогемотрансфузии (352 ± 85.2 против 464 ± 159.0 мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.003$). Тем не менее, во время экстракорпорального кровообращения у пациентов группы ИК наблюдались достоверно более низкие значения гемоглобина и гематокрита (Hb 88 ± 11.7 против 99 ± 11.5 г/л, $p = 0.566$, Ht 23.5 ± 2.4 против 27 ± 4.1 %, $p = 0.566$ в группах ИК и МиЭКК соответственно). Показатели доставки кислорода в группе ИК были достоверно ниже, чем в группе МиЭКК (321.6 (289.12; 379.5) против 345.1 (328.9; 346.9) в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.007$). Для верификации сопоставимости групп по величине гидробаланса в доперфузионном периоде был проведен пошаговый регрессионный анализ. Достоверная отрицательная обратная связь показателей гемоглобина и гематокрита была получена только с объемом первичного заполнения экстракорпорального контура. Выраженность гемодилуции и анемии во время ИК в первую очередь была обусловлена различиями в объеме первичного заполнения экстракорпорального контура, а вклад различия в объеме инфузии в доперфузионном периоде был незначимым (Таблицы 8, 9).

Таблица 8 – Результат многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением незначимых предикторов для показателя гемоглобина (г/л)

Предиктор	$b_{ст}$	$m_{бст}$	b	m_b	t	p
b_0			58,758	20,261	2,9	0,006
Объем первичного заполнения контура	-0,407	0,126	-0,019	0,006	-3,23	0,002

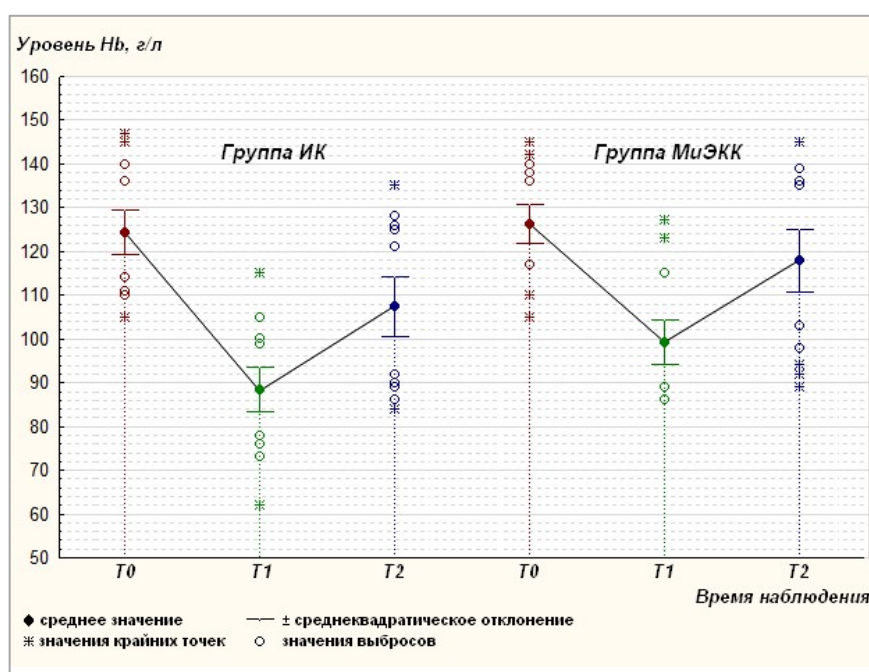
Примечание: $R = 0.582$, $R^2 = 0.34$, скорректированный $R^2 = 0.31$, $F = 10.763$, $p < 0.001$, стандартная ошибка оценки: 10.58

Таблица 9 – Результат многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением незначимых предикторов для показателя гематокрита (%)

Предиктор	$b_{ст}$	$m_{бст}$	b	m_b	t	p
b_0			33,88	1,987	17,047	< 0,001
Объем первичного заполнения контура	-0,565	0,126	-0,008	0,002	-4,493	< 0,001

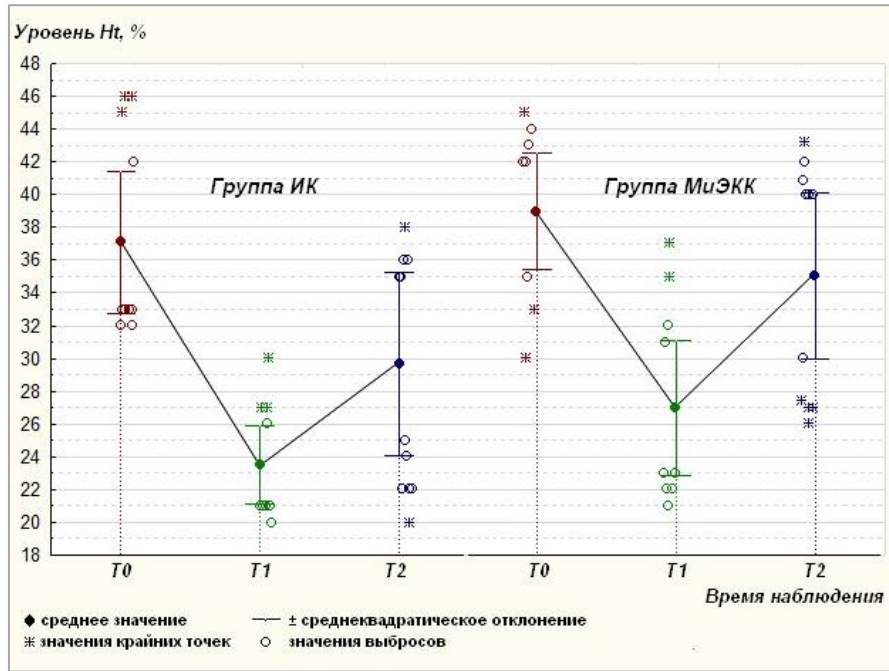
Примечание: $R = 0.565$, $R^2 = 0.32$, скорректированный $R^2 = 0.31$, $F = 20.19$, $p < 0.001$, стандартная ошибка оценки: 3.13

Троим пациентам в группе ИК потребовалась гемотрансфузия. В группе МиЭКК ни у одного пациента не наблюдалось снижения уровня гемоглобина ниже 80г/л и гематокрита ниже 20%, трансфузия донорских препаратов эритроцитов не проводилась. Данное различие оказалось статистически значимым ($\varphi_{эмп} = 2.537$, $p < 0.01$). Оценка концентрации гемоглобина после операции показала, что в группе ИК она была достоверно ниже (107.4 ± 15.48 против 117.9 ± 15.9 г/л в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.03$). Динамика гемоглобина и гематокрита в группах отражена на Рисунках 12 и 13.



Hb – уровень гемоглобина, $M \pm \sigma$, T0 – перед операцией, T1 – после начала ИК, T2 – после окончания операции.

Рисунок 12 – График динамики уровня гемоглобина у пациентов групп ИК и МиЭКК



Ht – уровень гематокрита, $M \pm \sigma$, T0 – перед операцией, T1 – после начала ИК, T2 – после окончания операции.

Рисунок 13 – График динамики уровня гематокрита у пациентов групп ИК и МиЭКК

3.2.3 Система гемостаза

Показатели ВАС перед операцией в группах достоверно не различались (113 (103; 117) против 111 (105; 114) в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.478$). После нейтрализации гепарина в обеих группах было достигнуто ВАС в пределах нормы (106 (103; 116) против 105 (101; 112) в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.316$). По окончании операции клинических признаков кровотечения ни у одного пациента не наблюдалось.

Исходное количество тромбоцитов между группами не имело различий (247 (180; 314) против 236 (191; 304) $\cdot 10^9/\text{л}$ в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.677$). Через 24 часа после окончания операции в группе ИК количество тромбоцитов было достоверно ниже (163 (122; 196) против 189 (165; 212) $\cdot 10^9/\text{л}$ в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.046$).

Уровень фибриногена до операции между группами достоверно не различался (3.9 (2.6; 4.5) против 3.5 (2.6; 4.5) г/л в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.744$). После операции в группе ИК наблюдалось достоверное снижение уровня фибриногена (2.1 (1.8; 2.2) против 3.5 (3.1; 4.5) г/л в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$).

Кровопотеря по дренажам у пациентов группы ИК была достоверно выше (400 ± 165.8 против 261 ± 244.9 мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.038$). В группе МиЭКК количество отделяемого по дренажам после операции было минимальным у всех, за исключением одного пациента. Аппарат аутогемотрансфузии был использован в послеоперационном периоде у четверых пациентов в группе ИК и у одного пациента группы МиЭКК ($\varphi_{эмп} = 1.444$, $p > 0.05$) в связи с увеличением количества отделяемого по дренажам. Сравнение средних значений объема аутоотрансфузии между группами ИК (4 пациента в послеоперационном периоде) и МиЭКК (9 пациентов интраоперационно, 1 пациент в послеоперационном периоде) достоверных различий не показало (87 ± 207.9 мл против 114 ± 127.4 мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.6$).

Для коррекции системы гемостаза в группе ИК потребовалась трансфузия донорской СЗП 9 пациентам, в то время как в группе МиЭКК трансфузию СЗП получили только двое, что явилось статистически значимым различием ($\varphi_{эмп} = 2.647$, $p < 0.01$). Суммарный объем СЗП, перелитой в послеоперационном периоде пациентам группы ИК, также был достоверно больше, чем в группе МиЭКК (791 ± 217.1 против 578 ± 281.1 мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.007$).

Рестернотомии, связанные с послеоперационным кровотечением, в обеих группах были единичными (2 случая в группе ИК против 1 случая в группе МиЭКК, $\varphi_{эмп} = 0.567$, $p > 0.05$). Источник активного кровотечения был выявлен лишь у одного пациента в группе ИК, в остальных случаях при выполнении операции ограничились ревизией и дополнительного хирургического гемостаза не потребовалось.

3.3 Клинические показатели в послеоперационном периоде

3.3.1 Респираторная система

После операции все пациенты были переведены в ОРИТ в состоянии медикаментозной седации и с проводимой ИВЛ через эндотрахеальную трубку. Инфекционных респираторных осложнений, случаев пневмоторакса, массивного гемо- и гидроторакса в обеих группах не было. Потребность в оксигенотерапии после экстубации сопровождалась достоверно более низкими показателями p_aO_2/FiO_2 у пациентов группы ИК (Таблица 10). Также в группах наблюдения достоверно различалось количество пациентов с нормальными показателями оксигенации в пользу МиЭКК ($p < 0.01$, $\varphi_{ЭМП} = 5.194$). Снижения значений p_aO_2/FiO_2 ниже 300 у пациентов группы в МиЭКК не наблюдалось, в то время как в группе ИК p_aO_2/FiO_2 было менее 300 у 9 человек ($p < 0.01$, $\varphi_{ЭМП} = 4.532$).

Таблица 10 – Послеоперационные показатели респираторной системы у пациентов в группах МиЭКК и ИК

Показатель	ИК	МиЭКК	p, $\varphi_{ЭМП}$
p_aO_2 , мм рт. ст.	98 (82; 112)	101.5 (93; 114)	$p = 0.613^{**}$
p_aO_2/FiO_2	305 (249; 374)	482.5 (413; 527)	$p < 0.001^{**}$
$p_aO_2/FiO_2 \geq 400$, N(%)	2 (8.7)	17 (77.3)	$p < 0.01^{\#}$ $\varphi_{ЭМП} = 5.194$
$400 > p_aO_2/FiO_2 \geq 300$, N(%)	12 (52.2)	5 (22.7)	$0.01 < p < 0.05^{\#}$ $\varphi_{ЭМП} = 2.08$
$p_aO_2/FiO_2 < 300$, N(%)	9 (40.9)	0 (0)	$p < 0.01^{\#}$ $\varphi_{ЭМП} = 4.532$
Оксигенотерапия, сут.	2 (1; 4)	1 (0; 2)	$p = 0.031^{**}$

Примечание: Данные представлены в виде N(%), $M \pm \sigma$, или Me (25-й и 75-й перцентиль). p получен при помощи t-критерия Стьюдента (*), U-критерия Манна-Уитни (**), или φ ($\#$)

Продолжительность ИВЛ рассмотрена в разделе, посвященном скорости послеоперационного восстановления.

3.3.2 Сердечно-сосудистая система

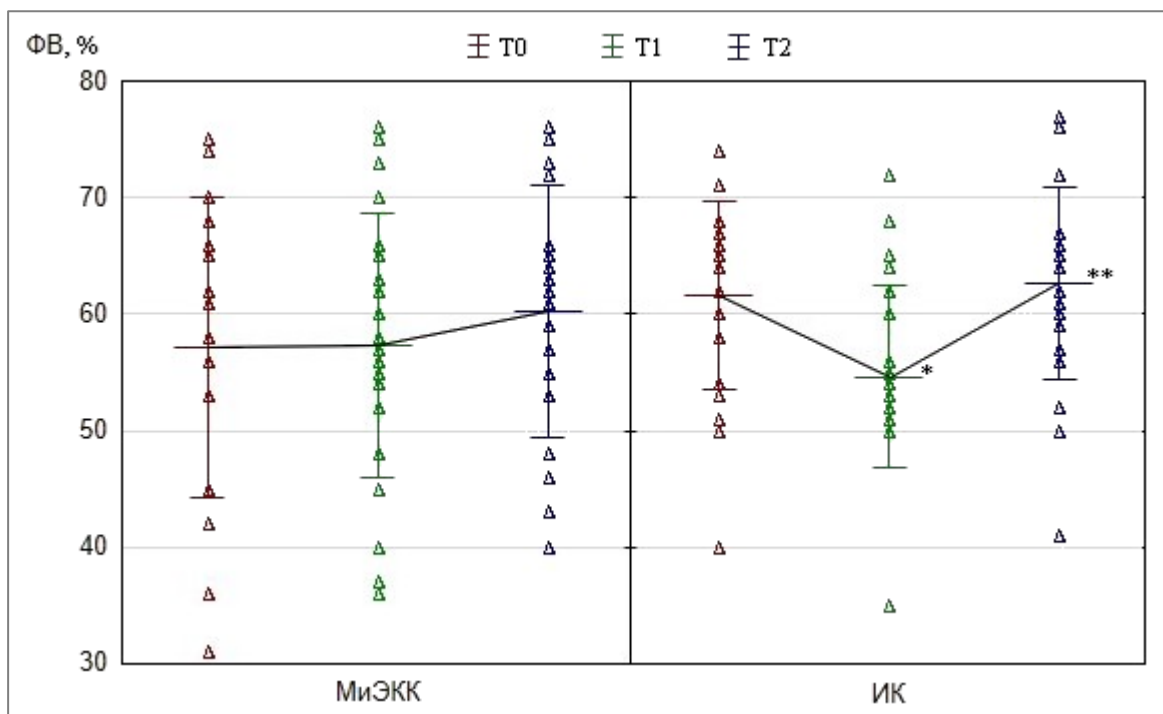
Неблагоприятных событий в виде ОИМ, кардиогенного шока, прогрессирования ХСН, жизнеугрожающих нарушений ритма в послеоперационном периоде ни у одного пациента не наблюдалось. По данным ЭХО-КГ значимой дилатации полостей сердца, вновь возникших локальных нарушений сократимости и патологии клапанного сердца в обеих группах также не было.

В группе ИК послеоперационная ФВЛЖ была ниже, чем в группе МиЭКК, но без статистической значимости (54.6 ± 7.8 против 57.3 ± 11.4 % в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.362$). Была проведена оценка динамики ФВЛЖ внутри каждой группы, которая показала достоверное снижение ФВЛЖ в послеоперационном периоде в сравнении с исходными значениями в группе ИК (Таблица 11). В группе МиЭКК достоверных различий между исходной и послеоперационной ФВЛЖ не было. Графическое сравнение динамики ФВЛЖ между группами представлено на Рисунке 14. Повышение уровня тропонина через 6 часов после операции встречалось достоверно чаще в группе ИК, однако, было ниже диагностических критериев острого повреждения миокарда (2 против 11 случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{эмп} = 3.26$, $p < 0.01$). Медианные значения уровня тропонина I после операции в группе ИК были достоверно выше (0.5 (0.2; 1.1) против 0.05 (0.03; 0.07) нг/мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$). Референсное значение составляло 0.0 - 0.6 нг/мл.

Таблица 11 – Показатели функции сердечно-сосудистой системы в группах МиЭКК и ИК

Показатель/Группа	ИК	МиЭКК	p, φ
ФВЛЖ _{T0} , %	61.7 ± 8.1	57.1 ± 12.9	p = 0.156*
ФВЛЖ _{T1} , %	54.6 ± 7.8	57.3 ± 11.4	p = 0.362*
Сравнение ФВЛЖ _{T0} и ФВЛЖ _{T1}	p = 0.004*	p = 0.951*	–

Примечание: ФВЛЖ_{T0} – показатели ФВЛЖ до операции, ФВЛЖ_{T1} – показатели ФВЛЖ через 24 часа после операции. Данные представлены в виде М ± σ.



ФВЛЖ_{T0} – показатели ФВЛЖ до операции, ФВЛЖ_{T1} – показатели ФВЛЖ через 24 часа после операции ФВЛЖ_{T2} – ФВЛЖ при выписке из стационара.

Рисунок 14 – Графическое отображение динамики ФВЛЖ в исследуемых группах

Продолжительность инфузии катехоламинов в группе ИК была достоверно больше (2 (0; 7) против 0 (0; 0) часов в группах ИК и МиЭКК соответственно, p = 0.046). Количество пациентов с потребностью в инфузии катехоламинов также достоверно преобладало в группе ИК (10 против 2 случаев в группе ИК и МиЭКК соответственно, p < 0.01). Двое пациентов

МиЭКК получали инфузию норэпинефрина в дозировке 0.15 – 0.2 мкг/кг/мин. У одного из них наблюдались явления вазоплегии в первые часы после операции, второй пациент получал вазопрессорную поддержку с целью поддержки гемодинамики на фоне кровотечения (единственный пациент, которому проводилась рестернотомия). В группе ИК у двоих пациентов с исходным повышенным риском по шкале EuroSCORE II (> 2 баллов) наблюдались явления миокардиального стазинга и вазоплегии. Одному пациенту проводили инфузию эпинефрина в дозировке 0.05 – 0.2 мкг/кг/мин в первые часы после операции с последующей заменой на инфузию допамина 5-7 мкг/кг/мин и нор эпинефрина 0.1-0.15 мкг/кг/мин, второму пациенту проводили инфузию допамина в дозировке 6-7 мкг/кг/мин и инфузию нор эпинефрина 0.05-0.15 мкг/кг/мин в течение первых 12 часов наблюдения. Остальные пациенты получали норэпинефрин в дозировке 0.1-0.3 мкг/кг/мин в связи с явлениями вазоплегии. У троих пациентов из группы ИК наблюдалось повышение уровня лактата сыворотки с максимальным значением 4.5 мг/л, в группе МиЭКК гиперлактатемии ни у одного пациента не было. Метаболический ацидоз наблюдался у одного пациента группы МиЭКК, которому проводилась рестернотомия (р.Н 7.3, ВЕ -7) и у 5 пациентов группы ИК, включая пациентов с синдромом малого выброса и явлениями вазоплегии (р.Н 7.25 – 7.3, ВЕ -9 – -6), тенденция к гипокалиемии (K^+ 3.0 – 3.2 ммоль/л), указанные нарушения были скорректированы.

Проявления легочной гипертензии в раннем послеоперационном периоде у пациентов отсутствовали и значения СДЛА в группах достоверно не различались (32 (30; 36) и 34 (29 ; 39) мм рт. ст. в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.57$). Сравнение значений СДЛА до и после операции внутри групп также не показало достоверных различий (31 (26; 38) против 34 (29; 39) в группе МиЭКК, $p = 0.13$ и 32 (28; 35) против 32 (30; 36) в группе ИК, $p = 0.1$). Частота и структура послеоперационных нарушений ритма сердца (НРС) в группах отражена в виде диаграммы на Рисунке 15. Достоверных различий, как по общему количеству нарушений ритма, так и по отдельным их

видам между группами не было (значение ϕ не превышало критического 1.64, $p > 0.05$). Большая часть НРС представляла собой частую экстрасистолию, преимущественно наджелудочковую (НЖЭС). У двоих пациентов в группе ИК наблюдалась желудочковая экстрасистолия. У одного из них наблюдались единичные пробежки желудочковой тахикардии (4-6 комплексов), которые были купированы после коррекции электролитных нарушений. У одного пациента из группы ИК был зарегистрирован непродолжительный пароксизм ФП, потребовавший повторного перевода в ОРИТ с последующей успешной медикаментозной кардиоверсией.

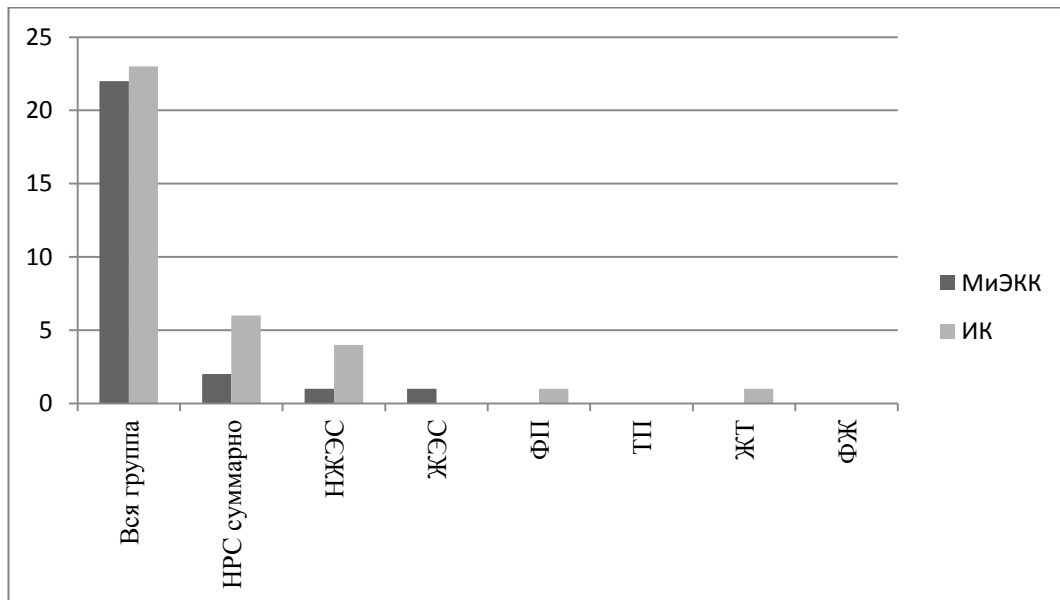


Рисунок 15 – Частота развития послеоперационных НРС в группах МиЭКК и ИК. Для всех пар сравнения $\phi_{эмп} < 1.64$, $p > 0.05$

Нарушений проводимости, потребности в фармакологической или электрической кардиостимуляции ни у одного пациента в исследовании не было.

3.3.3 Неврологические осложнения

Тяжелых осложнений с развитием стойкого неврологического дефицита ни у одного пациента в течение госпитального периода не было. Все

неврологические осложнения, которые были зарегистрированы в исследовании, наблюдались у пациентов группы ИК. Наблюдался 1 случай ТИА и 3 случая малых неврологических осложнений. Данное различие между группами было статистически значимым (4 против 0 пациентов с неврологическими осложнениями в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{эмп} = 2.954$, $p < 0.01$).

Случай ТИА возник у пациента с ОНМК в анамнезе из группы ИК в первые сутки после операции. В течение 24 часов наблюдалось полное регрессирование неврологической симптоматики.

Исходно ни у одного пациента когнитивного дефицита не наблюдалось (6СIT 0 (0; 0) баллов, MMSE 30 (30; 30) баллов, FAB 18 (18; 18) баллов в обеих группах, $p > 0.05$). В послеоперационном периоде у двоих пациентов в группе ИК наблюдался изолированный когнитивный дефицит, который проявлялся изменением показателей тестов по шкалам 6СIT, MMSE, FAB. У одного пациента в группе ИК развился послеоперационный делирий в течение первых суток. Проявления делирия были верифицированы положительным результатом теста САМ-ICU: наблюдалось изменение ментального статуса в сравнении с исходным, психомоторное возбуждение до +3 баллов по шкале RASS. Соматические причины данного состояния были исключены. На вторые и третьи сутки у данного пациента наблюдалась дезорганизация мышления, на 4 сутки указанные явления регрессировали. В течение этих дней тесты на когнитивную дисфункцию у пациента закономерно давали положительный результат.

Несмотря на то, что у большинства пациентов в обеих группах диагностические признаки когнитивного дефицита отсутствовали, количество баллов по результатам тестов в первые сутки после операции между группами достоверно различались (6СIT 4 (3; 5) против 3 (2; 3) баллов, $p = 0.0462$; MMSE 30 (29; 30) против 28 (28; 30) баллов, $p = 0.002$; FAB 18 (17; 18) против 16 (15; 18) баллов, $p = 0.033$). В последующие дни статистически значимых различий между медианными показателями результатов когнитивных тестов в группах не было. Динамика показателей отражена в виде графика на Рисунках 16 – 18.

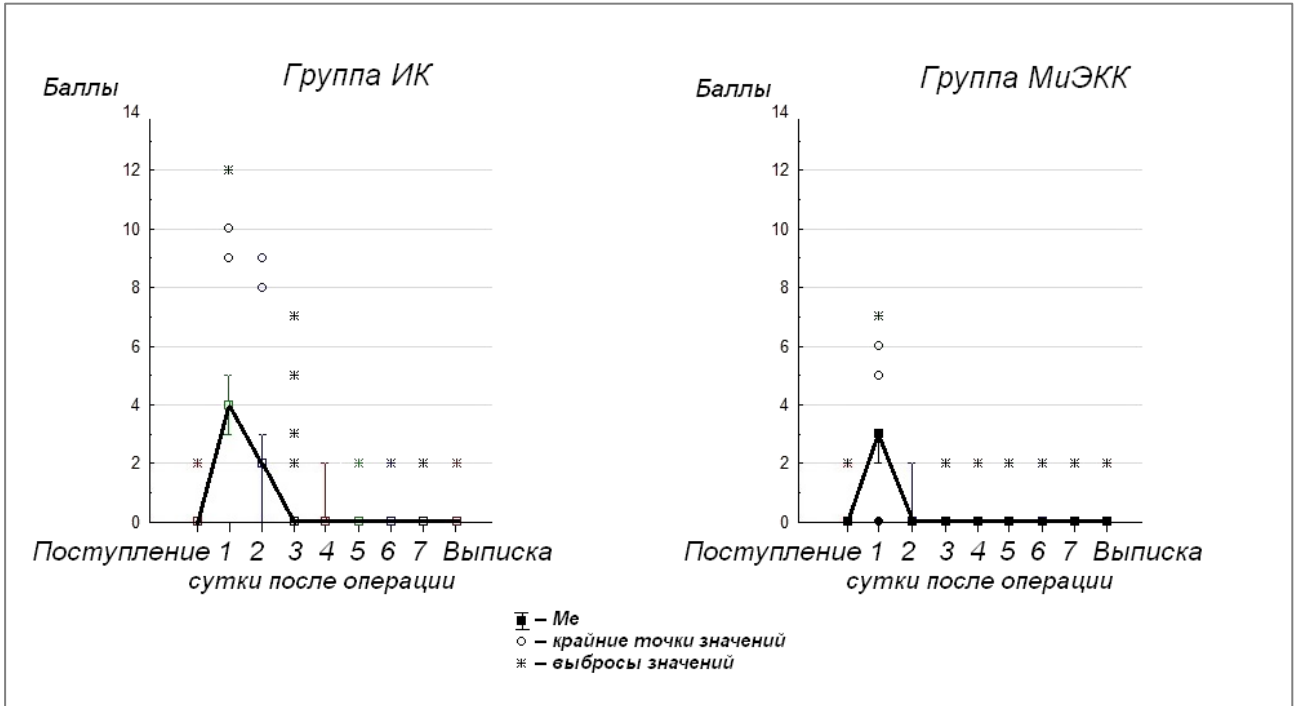


Рисунок 16 – Динамика показателей когнитивной функции по данным теста 6СІТ в группе ИК и МиЭКК

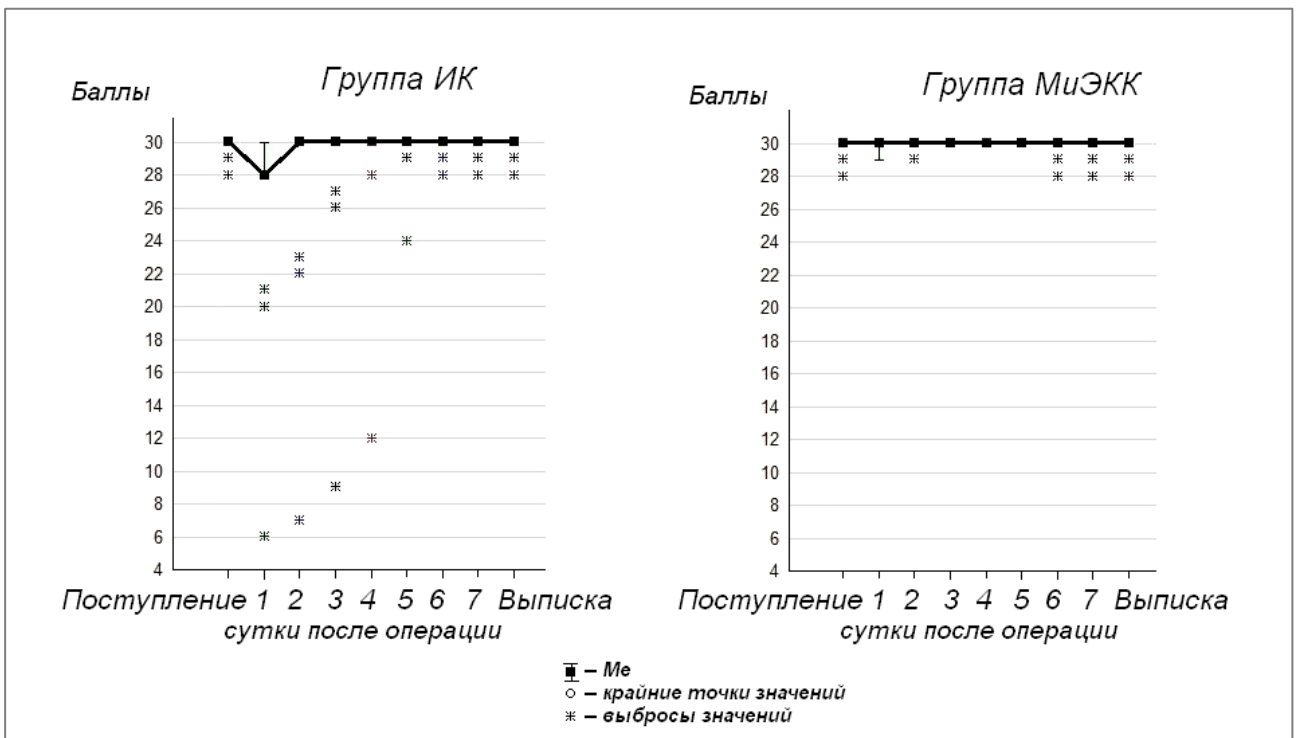


Рисунок 17 – Динамика показателей когнитивной функции по данным теста MMSE в группе ИК и МиЭКК

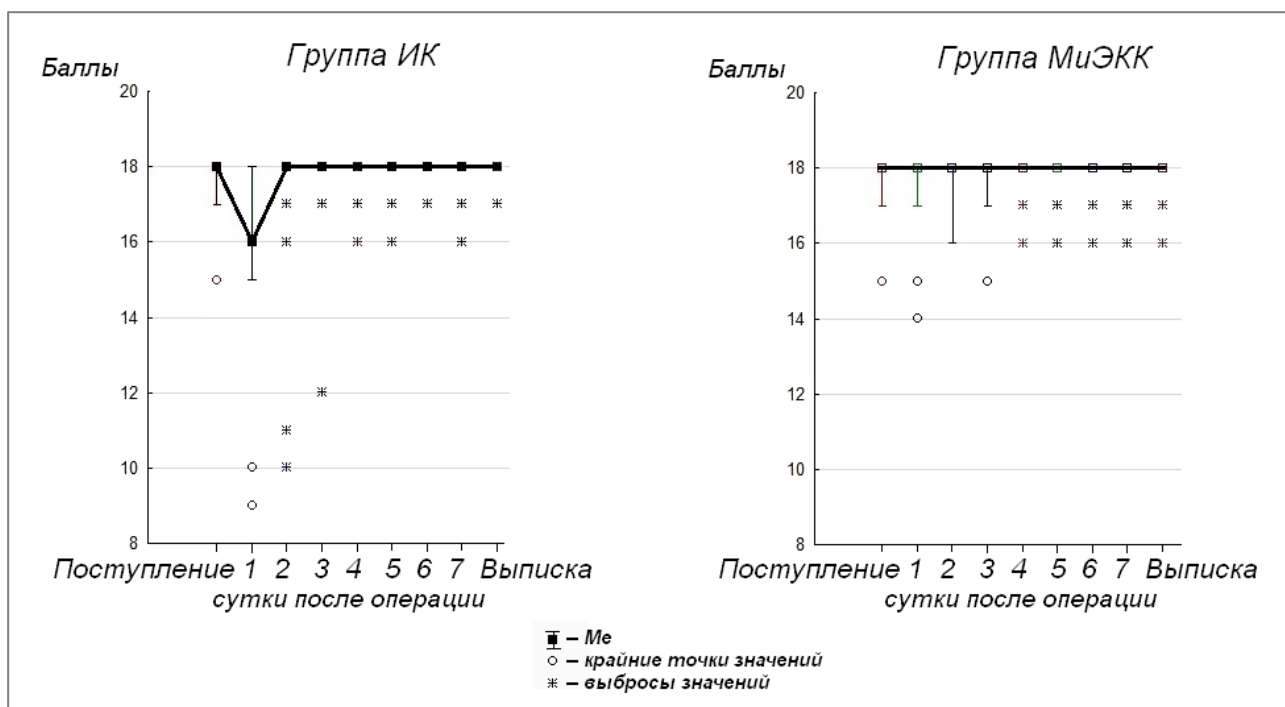


Рисунок 18 – Динамика показателей когнитивной функции по данным теста FAB в группе ИК и МиЭКК

3.3.4 Дисфункция других внутренних органов

Со стороны органов ЖКТ осложнений, потребовавших изменения лечебной тактики, дополнительных методов исследования, проведения эндоскопического, или открытого хирургического вмешательства не наблюдалось. Все пациенты получали антисекреторную профилактику блокаторами протонной помпы, назначение данных препаратов в терапевтических дозировках ни одному пациенту не потребовалось. Ни у одного пациента перед операцией клинических, или лабораторных признаков нарушения функции печени и поджелудочной железы не наблюдалось. В послеоперационном периоде была произведена оценка максимальных суточных значений биохимических показателей, характеризующих наличие органной дисфункции, данные представлены в Таблице 12. Показатели активности АЛТ, АСТ, уровня общего билирубина, активности амилазы сыворотки в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп находились в пределах

референсных значений. Исходные показатели уровня креатинина между группами статистически значимо не различались 103.3 (94.2; 112.7) против (108.5 (98.8; 117.5) мкмоль/л в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.157$). В послеоперационном периоде у пациентов в группе ИК уровень креатинина был достоверно выше (123.9 ± 30.3 против 98.1 ± 24.6 мкмоль/л в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.004$).

Таблица 12 – Послеоперационные показатели азотемии и активности отдельных ферментов в группах МиЭКК и ИК: максимальные значения в течение суток

Показатель	ИК	МиЭКК	p
Креатинин, мкмоль/л	123.9 ± 30.3	98.1 ± 24.6	$p = 0.004^*$
Мочевина, ммоль/л	7.9 (5.6; 10.8)	4.7 (4.2; 6.7)	$p = 0.004^{**}$
СКФ, мл/ч	53.3 ± 14.7	66.9 ± 17.0	$p = 0.006^*$
Билирубин, мкмоль/л	18.0 ± 10.0	12.6 ± 5.1	$p = 0.029^*$
АЛТ, Ед	26 (14; 35)	21.5 (16; 23)	$p = 0.151^{**}$
АСТ, Ед	18 (12; 40)	16 (11; 30)	$p = 0.274^{**}$
α -амилаза, Ед	41 (32; 57)	27.5 (18; 40)	$p = 0.004^{**}$

Примечание: Данные представлены в виде N(%), $M \pm \sigma$, или Me (25-й и 75-й перцентиль), p получен при помощи t-критерия Стьюдента (*), или U-критерия Манна-Уитни (**)

Критериям послеоперационного ОПП соответствовали клинко-лабораторные данные 8 пациентов, включая 7 пациентов группы ИК и 1 пациента группы МиЭКК. Частота развития ОПП в группах отражена в виде диаграмм на Рисунке 19. Различие между группами было статистически достоверным ($\varphi_{\text{ЭМП}} = 2.478$, $p < 0.01$). Отношение максимального показателя послеоперационного уровня креатинина к исходному в группе ИК были

достоверно выше (1.1 (0.9; 1.4) против 0.9 (0.7; 1.0) в группе ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.002$). Проведение сеанса ЗПТ потребовалось одному пациенту из группы ИК в связи со стойким повышением показателей креатинина и мочевины, снижением СКФ и темпа диуреза в течение 48 часов, и данное различие не было статистически значимым ($\varphi_{эмп} < 1.64$, $p > 0.05$).

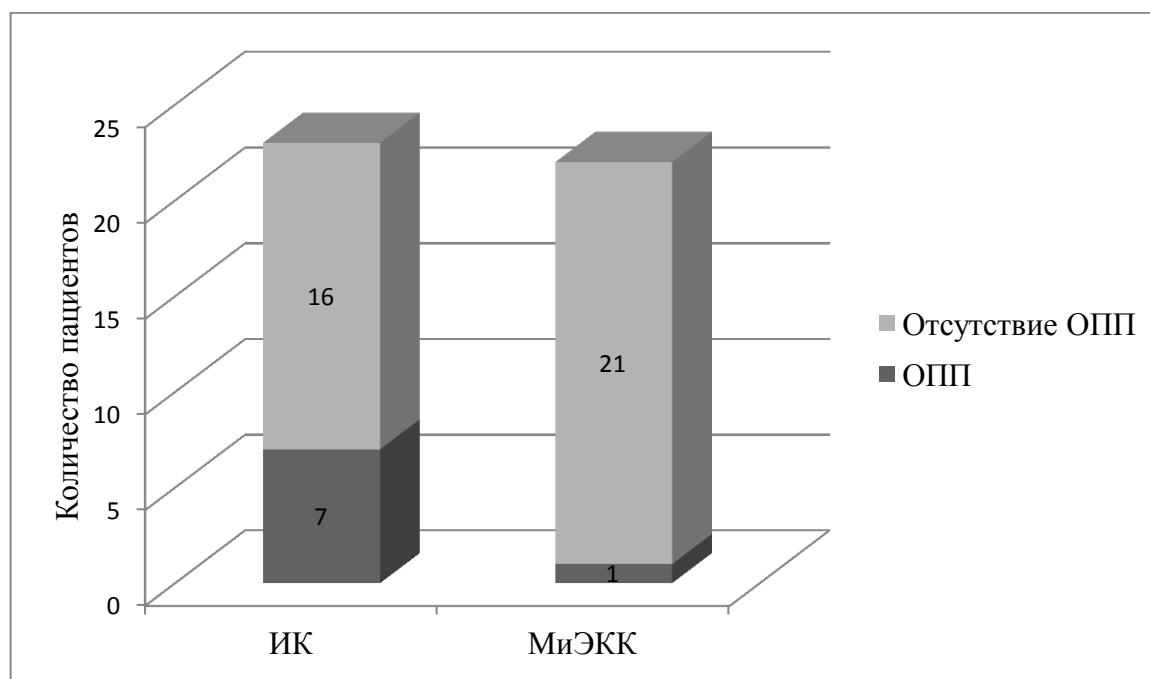


Рисунок 19 – Диаграмма частоты развития послеоперационного ОПП в группах ИК и МиЭКК (количество пациентов)

3.3.5 Тяжесть состояния пациентов и сроки послеоперационного восстановления

В раннем послеоперационном периоде пациентов в обеих группах наблюдалась транзиторная органная дисфункция, что выражалось повышением суммарного балла по шкале SOFA и определяло тяжесть состояния пациентов в первые сутки по шкале SAPS II (Рисунок 20). Количество баллов по шкале SOFA было в три раза выше у пациентов группы ИК (3 (0; 6) против 0 (0; 2) баллов, $p = 0.018$). Тяжесть состояния по шкале SAPS II также была выше у пациентов группы ИК (23 (15; 27) против 12.5 (12; 18), $p = 0.005$). Данные различия были статистически достоверными.

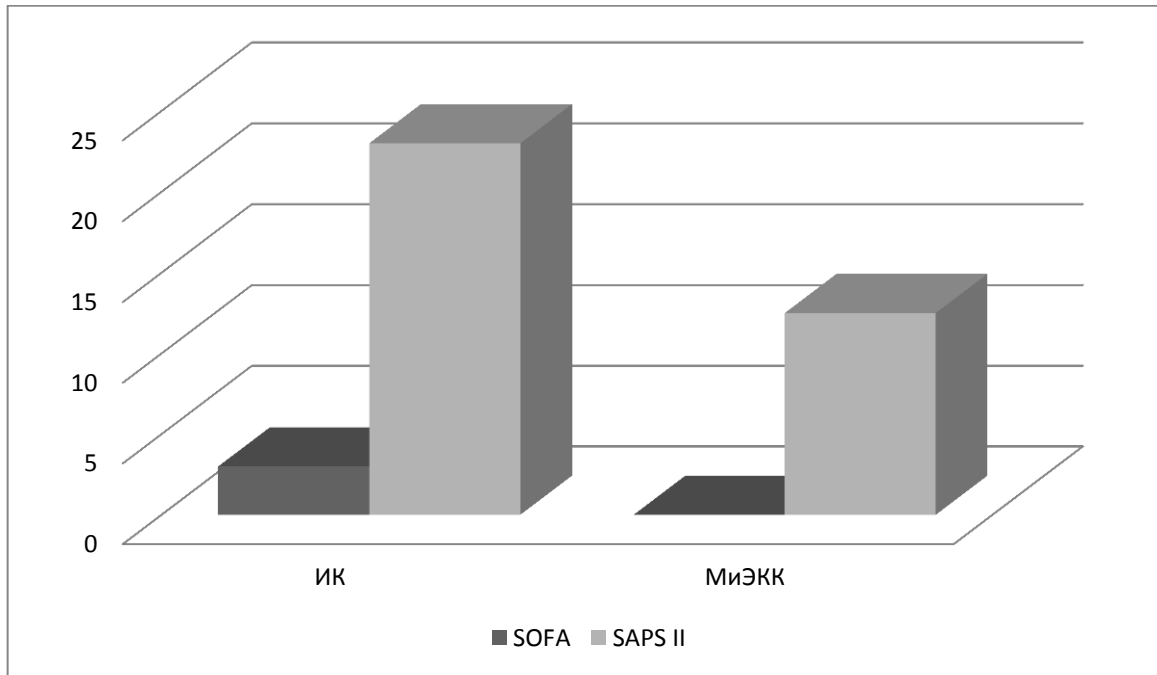


Рисунок 20 – Диаграмма соотношения количества баллов по шкалам SOFA и SAPS в группах наблюдения

Медианное значение длительности послеоперационной ИВЛ в группе ИК было достоверно больше (335 (270; 400) против 196.5 (180; 240) мин в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$). У большинства пациентов группы ИК длительность послеоперационной ИВЛ составляла 6 часов и более (Рисунок 21). В группе МиЭКК большинство пациентов были экстубированы в течение менее чем 6 часов. Преобладание пациентов с продолжительной ИВЛ в группе ИК оказалось статистически значимым (10 (43.5) против 3 (13.6) случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{эмп} = 2.292$, $p < 0.01$). В группе МиЭКК максимальная суммарная продолжительность послеоперационной ИВЛ была у пациента, перенесшего рестернотомию (475 мин). У двоих других пациентов в группе МиЭКК длительность ИВЛ составила 360 и 380 мин в связи с замедленным пробуждением и увеличением темпа отделяемого по дренажам более 50 мл, требующим наблюдения для исключения необходимости рестернотомии. После коррекции системы гемостаза и верификации отсутствия кровотечения пациент был экстубирован. В группе ИК продолжительная ИВЛ (400 – 475 мин) потребовалась двоим пациентам, перенесшим повторные

операции, двоим пациентам с явлениями синдрома малого выброса и метаболического ацидоза, одному пациенту с явлениями ТИА. У 5 пациентов ИВЛ составила чуть-более 6 часов (360 – 380 минут) в связи с требующимся временем для коррекции их состояния (снижение уровня оксигенации и потребность в маневрах рекруитмента, замедленное пробуждение, явления вазоплегии и метаболического ацидоза, увеличение темпа отделяемого по дренажам). После пробуждения, коррекции метаболических нарушений, показателей гемостаза и гемотрансфузии была произведена экстубация.

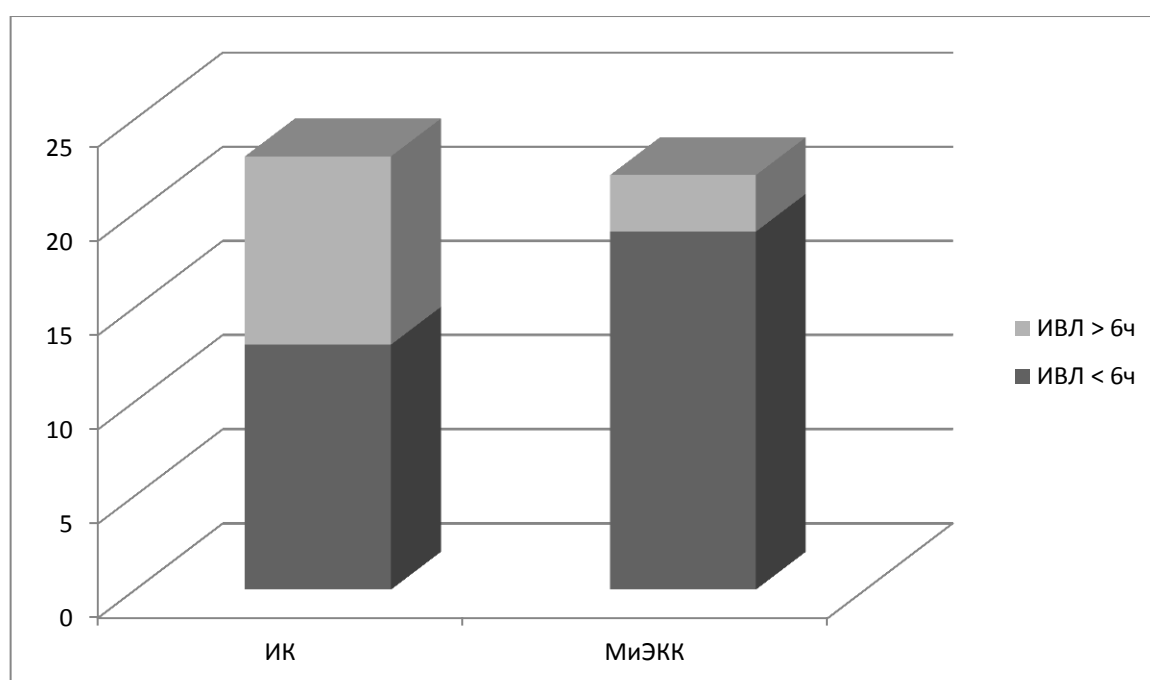


Рисунок 21 – Потребность в продленной ИВЛ в группах ИК и МиЭКК

В группе ИК наблюдалось статистически значимое преобладание пациентов, которым потребовалось наблюдение в ОРИТ 24 часов и более (19 против 13 пациентов в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{\text{эмп}} = 2.292$, $p < 0.01$). Диаграммы соотношения количества пациентов с продолжительным пребыванием в ОРИТ в группах МиЭКК и ИК отражены на Рисунке 22. Медианные значения длительности пребывания в ОРИТ между группами не обладали статистически значимыми различиями (1.0 (1; 2) против 1.0 (1; 1) пациентов в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.082$). Длительность

госпитализации была достоверно меньше у пациентов группы МиЭКК (11 (10; 12) против 12 (11; 14), $p = 0.024$).

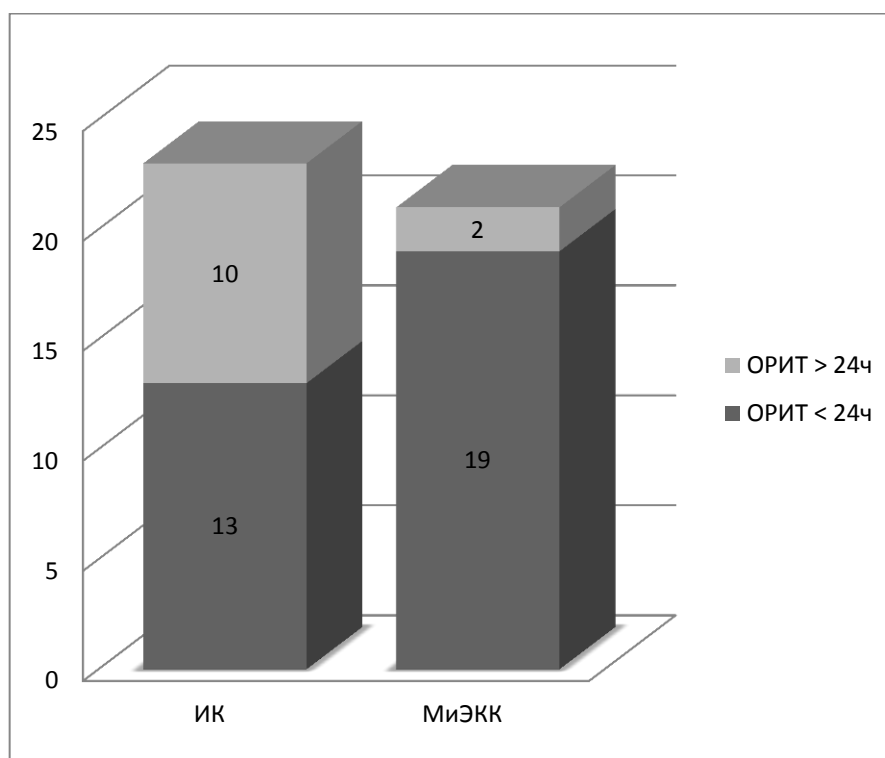
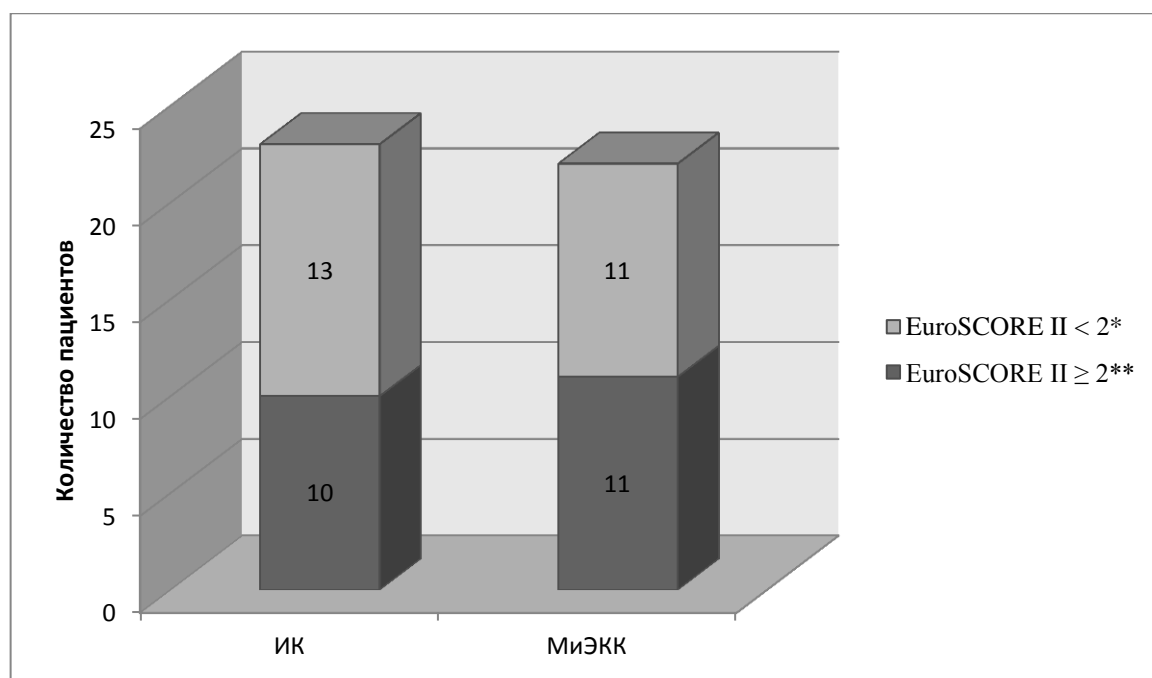


Рисунок 22 – соотношение пациентов с продолжительным пребыванием в ОРИТ в группе ИК и МиЭКК

3.4 Алгоритм периоперационного ведения пациентов

В обеих группах в равной степени были представлены пациенты с низким (EuroSCORE II < 2 баллов) и повышенным (EuroSCORE II ≥ 2 баллов) операционным риском. Их соотношение представлено в виде диаграммы на Рисунке 23, достоверных различий между группами не было.



* $\varphi_{ЭМП} = 0.439, p > 0.05$; ** $\varphi_{ЭМП} = 0.159, p > 0.05$

Рисунок 23 – распределение пациентов с различным операционным риском по шкале EuroSCORE II в группах

Для продолжительности послеоперационной ИВЛ наиболее сильная отрицательная обратная связь была выявлена с выбором стратегии МиЭКК. Другим значимым предиктором оказался возраст пациентов с положительной обратной связью. Остальные параметры в процессе пошагового анализа были исключены (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты пошагового регрессионного анализа с исключением незначимых предикторов для показателя длительности послеоперационной ИВЛ (в мин)

Предиктор	b _{ст}	m _{bст}	b	m _b	t	P
b ₀			-47.391	93.447	-0.507	0.615
МиЭКК	-0.515	0.106	-96.557	19.827	-4.87	< 0.001
Возраст	0.438	0.106	5.946	1.436	4.141	< 0.001

Примечание: $R = 0.742, R^2 = 0.55$, скорректированный $R^2 = 0.529, F(2,42) = 25.679, p < 0.001$, стандартная ошибка оценки: 65.058

Длительность пребывания в ОРИТ, по данным многофакторного регрессионного анализа, была достоверно связана с выбором стратегии ведения пациентов и количеством баллов по шкале EuroSCORE II (Таблица 14). Для МиЭКК была выявлена отрицательная обратная связь (снижение продолжительности пребывания в ОРИТ при выборе стратегии МиЭКК, увеличение продолжительности пребывания в ОРИТ при классической стратегии). Для значения EuroSCORE II была выявлена положительная обратная связь, что соответствовало более продолжительному пребыванию в ОРИТ у пациентов с высоким количеством баллов по шкале EuroSCORE II.

Таблица 14 – Результат многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением незначимых предикторов для показателя длительности пребывания в ОРИТ (в сут.)

	$b_{ст}$	$m_{бст}$	b	m_b	t	P
b_0			1.197	0.286	4.183	<0.001
МиЭКК	-0.326	0.131	-0.747	0.301	-2.483	0.017
EuroSCORE II	0.510	0.141	0.345	0.095	3.635	<0.001

Примечание: $R = 0.551$, $R^2 = 0.304$, $R^2_{корр} = 0.253$, $F = 5.959$, $p < 0.002$, стандартная ошибка оценки: 1.002

Единственным фактором, продемонстрировавшим значимую связь с выраженностью полиорганной дисфункции по шкале SOFA в результате пошагового исключения предикторов оказался выбор стратегии ведения пациента. МиЭКК была достоверным предиктором более низких показателей по шкале SOFA (Таблица 15). Для показателей тяжести состояния по шкале SAPS II наиболее значимыми предикторами были МиЭКК с отрицательной обратной связью и исходный показатель по шкале SAPS II с положительной обратной связью (Таблица 16).

Таблица 15 – Результаты пошагового регрессионного анализа с исключением незначимых предикторов для показателя выраженности полиорганной дисфункции по шкале SOFA (в баллах)

Предиктор	$b_{ст}$	$m_{бст}$	b	m_b	t	p
b_0			-3.184	4.12	-0.773	0.444
МиЭКК	-0.423	0.136	-2.392	0.767	-3.122	0.003

Примечание: $R = 0.57$, $R^2 = 0.33$, $R^2_{с\text{корр}} = 0.24$, $F = 3.857$, $p < 0.006$, стандартная ошибка оценки: 2.481

Таблица 16 – Результаты пошагового регрессионного анализа с исключением незначимых предикторов для показателей тяжести состояния по шкале SAPS II (в баллах)

Предиктор	$b_{ст}$	$m_{бст}$	b	m_b	t	p
b_0			-5.327	4.426	-1.203	0.235
МиЭКК	-0.407	0.1	-5.968	1.472	-4.055	< 0.001
SAPS до операции	0.637	0.1	2.145	0.338	6.348	< 0.001

Примечание: $R = 0.76$, $R^2 = 0.58$, $R^2_{с\text{корр}} = 0.56$, $F = 28.712$, $p < 0.001$, стандартная ошибка оценки: 4.935

Количество пациентов с исходными показателями EuroSCORE II ≥ 2 баллов, находившихся в ОРИТ менее 24 часов, было достоверно меньше в группе ИК (2 против 8 пациентов в группах ИК и МиЭКК, соответственно, $\varphi_{эмп} = 2.176$, $p < 0.05$). Число пациентов низкого риска, которые были переведены в профильное отделение в течение первых 24 часов, между группами достоверно не различалось (11 против 10 пациентов в группах ИК и МиЭКК, соответственно, $\varphi_{эмп} = 0.439$, $p > 0.05$).

В группе ИК наблюдалось меньше случаев ранней экстубации у пациентов с показателями EuroSCORE II ≥ 2 , чем в группе МиЭКК со статистической значимостью (2 против 9 случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно $\varphi = 2.478$, $p < 0.01$). Среди пациентов низкого риска количество

случаев ранней экстубации достоверно не различалось (11 против 10 случая в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\phi = 0.439$ $p > 0.05$).

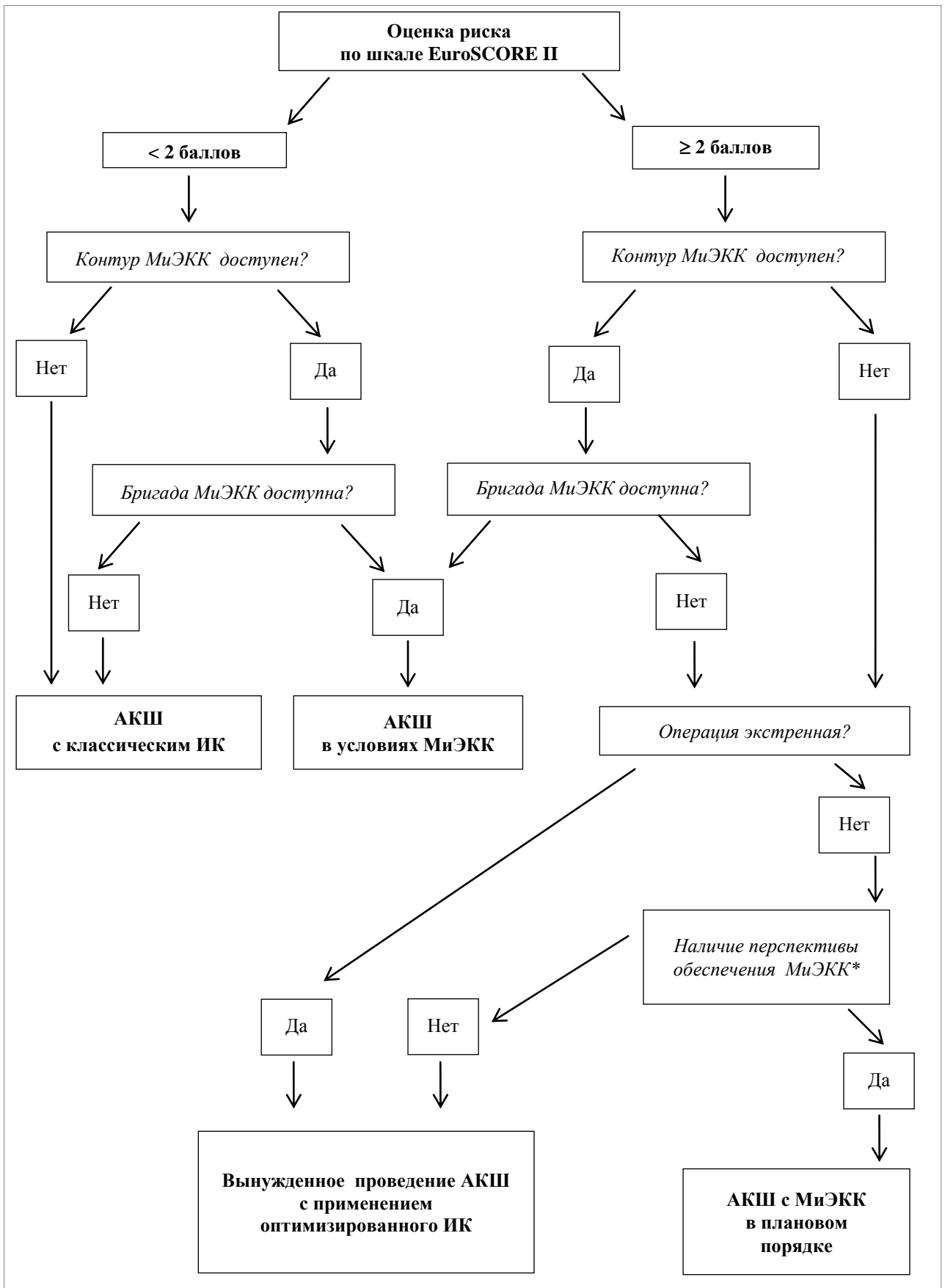
Число пациентов повышенного риска (EuroSCORE II ≥ 2 баллов), которым не понадобилась инфузия катехоламинов, в группе ИК было достоверно меньшим, чем в группе МиЭКК (2 против 9 случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно $\phi = 2.478$, $p < 0.01$). Количество пациентов низкого риска (EuroSCORE II < 2 баллов) без инфузии катехоламинов между группами не различалось (11 против 11 случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\phi = 0.146$ $p > 0.05$).

Отсутствие неврологических осложнений было зарегистрировано у 7 пациентов с показателями EuroSCORE II ≥ 2 баллов в группе ИК. В группе МиЭКК неврологические осложнения у всех пациентов отсутствовали. Различия оказались достоверными для пациентов с повышенным риском и статистически незначимыми для пациентов низкого риска ($\phi_{\text{эмп}} = 4.019$, $p < 0.01$ для пациентов с показателями EuroSCORE II ≥ 2 баллов, $\phi_{\text{эмп}} = 0.451$, $p > 0.05$ для пациентов с показателями EuroSCORE II < 2 баллов).

Было произведено сравнение количества баллов по шкалам SOFA и SAPS II в послеоперационном периоде у пациентов повышенного (≥ 2 баллов) и низкого (< 2 баллов) риска по шкале EuroSCORE II между группами. Достоверное различие значений SOFA наблюдалось как при сравнении пациентов с повышенным риском по шкале EuroSCORE II (6.5 (4; 8) против 1 (0; 3) баллов по шкале SOFA в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.02$), так и с низким риском по по шкале EuroSCORE II (1 (0; 3) против 0 (0; 0) баллов по шкале SOFA в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.047$). Балльная оценка по шкале SAPS II у пациентов низкого риска достоверно не различалась между группами (12 (10; 15) против 12 (12; 12) баллов по шкале SAPS II в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.82$). У пациентов повышенного риска (EuroSCORE II ≥ 2 баллов) послеоперационные показатели по шкале SAPS II были достоверно выше в группе ИК (27 (26; 32) против 18

(15; 26) баллов по шкале SAPS II в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.002$).

На основании полученных данных был разработан алгоритм принятия решения о выборе стратегии ведения пациентов при АКШ (Рисунок 24). Выявленное независимое влияние применения стратегии МиЭКК на течение послеоперационного периода продемонстрировало целесообразность её выбора, независимо от исходного операционного риска по шкале EuroSCORE II. Отсутствие тяжелых осложнений у пациентов низкого риска позволило определить традиционную стратегию периоперационного ведения пациентов с применением классического ИК в качестве допустимой к данной категории пациентов. Данные, полученные при сравнении клинического течения послеоперационного периода у пациентов повышенного риска, обусловили исключительную необходимость применения у них стратегии МиЭКК. В случае экстренных показаний к операции и невозможности обеспечить реализацию комплексной стратегии МиЭКК, проведение вмешательства в условиях ИК является вынужденным и должно сопровождаться применением доступных отдельных элементов стратегии МиЭКК (оптимизированное ИК).



* в течение времени, допустимого для подготовки к плановой операции

Рисунок 24 – Алгоритм выбора стратегии ведения пациентов при АКШ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучению механизмов органной дисфункции после операций в условиях экстракорпорального кровообращения посвящено множество публикаций. Вопрос целесообразности применения методики МиЭКК с целью предотвращения постперфузионного синдрома у различных групп пациентов на сегодняшний день остается открытым. Большинство опубликованных работ посвящено применению МЭКК, в то время как исследования оценки влияния комплексной МиЭКК-терапии на результаты хирургического лечения крайне ограничены. В большинстве проведенных работ стратегия МиЭКК была применена в неполном объеме. Единичные работы, в которых применяли полный комплекс МиЭКК, либо являются ретроспективным анализом данных, либо представляют собой обсервационные исследования. Единичные рандомизированные клинические исследования были направлены на оценку отдельных показателей. Количество наблюдений в существующих рандомизированных исследованиях невелико.

Ввиду указанных причин, при планировании настоящего исследования расчет выборки был основан не на предполагаемых значениях дельты, а на ожидаемом отношении различия к стандартному отклонению. Ожидаемая величина отношения различий к среднеквадратическому отклонению составляла не менее единицы. Результаты исследования показали, что для главных клинических контрольных точек исследования (показатели выраженности органной дисфункции, тяжести состояния пациентов и показателей скорости послеоперационного восстановления) различия значений между группами превышали значение стандартного отклонения, что подтвердило достаточный объем выборки исследования.

Особенности экстракорпорального контура, который применяли при МиЭКК в настоящем исследовании заключалась в сочетании компонентов, повышающих биосовместимость и безопасность его применения. У всех пациентов применяли закрытый экстракорпоральный контур с

биосовместимым покрытием и центрифужным насосом, что позволило исключить контакт крови с воздухом, снизить контактную активацию, адгезию и повреждение клеточных элементов. Дренирование корня аорты во всех случаях производили за счет кинетической энергии главного насоса, что исключало механическую травму и образование эмбологенного образования пены. Кардиотомная кровь у всех пациентов группы МиЭКК подвергалась обработке при помощи аппарата реинфузии, обеспечивая удаление эмбологенных липидов, триггеров активации системного воспалительного ответа и поврежденных клеточных элементов. Использование фильтра венозной линии, элиминирующего воздух, также было при всех операциях с МиЭКК без исключения. Болюсное введение лекарственных средств при МиЭКК не производилось в связи с риском кумулирования воздуха при работе с закрытым экстракорпоральным контуром. Эти факторы позволили проводить процедуры без риска макро- и микроэмболий. Проводилась тепловая перемежающаяся кардиоплегия, которая не сопровождается введением в русло пациента дополнительного объема жидкости и считается одной из наиболее физиологичных. Управление кровопотерей и преднагрузкой производилось при непосредственном участии всех хирургической бригады и под непрерывным контролем. Протективная ИВЛ, которая на сегодняшний день хорошо исследована в качестве эффективной меры, предотвращающей ателектазирование легких при проведении ИК, также была обязательным компонентом стратегии МиЭКК. Приведенные меры в комплексе привели к уменьшению влияния патогенетических звеньев постперфузионного синдрома, раннему послеоперационному восстановлению пациентов, снижению потребности в гемотрансфузии и уменьшению продолжительности инотропной поддержки, уменьшению частоты развития острого повреждения почек.

Основным недостатком исследований, посвященных оценке применения МЭКК и МиЭКК является различие исходных характеристик пациентов по возрасту, тяжести состояния, продолжительности экстракорпорального кровообращения и другим параметрам [80]. Дизайн исследования COMICS

Trial, которое на данный момент не завершено, также не предполагал требований к отбору пациентов по исходной тяжести состояния и операционному риску.

В настоящей работе был сделан акцент на сравнение результатов применения МиЭКК у пациентов, сопоставимых по исходному состоянию и операционно-анестезиологическому риску. В группах наблюдения наблюдалось идентичное количество пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, ХОБЛ и ХСН высокого класса. Различий в течении самого хирургического вмешательства также не было. Этот факт исключает влияние факторов, не связанных с применением стратегии МиЭКК, на полученные результаты.

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов постперфузионного синдрома является СВО, индуцируемый при операциях с ИК. Снижение его выраженности является ведущим преимуществом стратегии МиЭКК [206]. Однако, разнородность применяемых маркеров оценки СВО, отсутствие до недавнего времени единого подхода к применению МЭКК по-прежнему оставляет простор для дальнейшего изучения данной проблемы. В настоящем исследовании у пациентов, принявших в нем участие, исходные проявления СВО отсутствовали, в то время, как после окончания операции в обеих группах наблюдался рост провоспалительных маркеров и эпизоды гипертермии в течение суток. Признаков инфекционных осложнений в течение госпитального периода ни у одного пациента зарегистрировано не было, что не оставляет сомнений во взаимосвязи проявлений СВО с течением интраоперационного периода. Присутствие проявлений СВО в группе МиЭКК свидетельствует о том, что помимо экстракорпорального кровообращения немаловажный вклад в его развитие вносит хирургическая травма, о чем ранее сообщалось в литературе [215]. По данным исследований, использование МиЭКК не исключает явлений СВО у пациентов, однако, их выраженность сопоставима, или ниже, чем при операциях без применения экстракорпорального кровообращения [208, 209]. В настоящем исследовании

стратегия МиЭКК была реализована в полной мере, включая отказ от кардиотомной аспирации, что позволило добиться значимого снижения проявлений СВО у пациентов. У пациентов группы ИК по окончании операции наблюдались более высокие значения лейкоцитоза, нейтрофилиза, более высокий уровень С-реактивного белка в сравнении с группой МиЭКК. Несмотря на то, что сравнение медианных значений температуры тела между группами не показало статистически достоверных различий, анализ частоты возникновения фебрильной гипертермии показал, что в группе ИК таких пациентов было достоверно больше.

Помимо общих, системных нарушений, связанных с повреждением клеточных мембран, активацией и адгезией клеточных элементов, СВО является патогенетическим звеном ПОФП. В настоящем исследовании достоверных различий по частоте развития данного осложнения между группами не наблюдалось, поскольку случай ПОФП был единичным, в группе ИК. На основании ранее опубликованных работ, можно предположить, что при увеличении численности выборки, данные результаты могли бы статистически достоверны [131].

Рестриктивный подход к волемической нагрузке, предупреждение повреждения и агрегации клеточных элементов, сохранение гуморального звена системы гемостаза при МиЭКК являются причиной более высоких показателей красной крови, уровня тромбоцитов и фибриногена, меньшей частоте послеоперационных кровотечений и низкой потребности в трансфузии донорских препаратов крови [34].

Задачей инфузионной базовой терапии в интраоперационном периоде, по современным представлениям, является поддержание уровня нормоволемии с учетом физиологических потерь [8]. Целесообразность рестриктивного подхода к проведению периоперационной нагрузки не вызывает сомнений. Согласно принципам программы ускоренной реабилитации пациентов, длительного отказа от приема пищи и жидкости перед операцией не требуется, вследствие чего у пациентов не должно присутствовать дефицита жидкости. Однако, при

проведении хирургического вмешательства в ранние утренние часы данные условия трудновыполнимы. Кроме того, пациенты с явлениями ХСН как правило получают диуретики в рамках комплексной терапии, что может сопровождаться дефицитом внутрисосудистой жидкости [84]. Ограничение волемической нагрузки при МиЭКК в первую очередь было продиктовано характеристиками экстракорпорального контура, поскольку в условиях МиЭКК кровеносное русло пациента замещает функцию твердого венозного резервуара. В настоящем исследовании в группе классического ИК применяли подход к периоперационной инфузионной терапии в соответствии с принятыми на то время в клинике порядками. Несмотря на достоверное различие в объеме инфузии, которую получили пациенты в доперфузионный период, анализ влияния предикторов показал, что выраженность гемодилюции и анемии во время ИК в первую очередь была обусловлена различиями в объеме первичного заполнения экстракорпорального контура.

Кровосберегающий потенциал стратегии МиЭКК является одним из наиболее хорошо изученных её преимуществ [62]. Его ключевой механизм заключается в уменьшении непреднамеренной гемодилюции при МиЭКК за счет снижения объема первичного заполнения экстракорпорального контура. Ограничение волемической нагрузки, связанное с наличием закрытого экстракорпорального контура, также вносит свой вклад в предотвращение гемодилюции.

Анализ уровня гемоглобина после окончания операции характеризовал суммарное влияние перенесенного хирургического вмешательства в условиях экстракорпорального кровообращения на показатели красной крови, включая не только гемодилюцию, но и интраоперационную кровопотерю и степень травмирования клеточных элементов. Согласно данным литературы, при операциях с применением аппарата аутогемотрансфузии для обработки кардиотомной крови интраоперационная кровопотеря может количественно превышать кровопотерю при классическом ИК, что наблюдалось и в настоящем исследовании [131]. Это связано с тем, что при МиЭКК раневую кровь

сепарируют, в то время, как при ИК её непрерывно возвращают в кровеносное русло пациента. При МиЭКК производится центрифугирование и обработка кардиотомной крови, и далее производится возврат аутоэритроцитарной массы пациенту. Использование аппарата аутогемотрансфузии обеспечивает сохранение исключительно эритроцитарного компонента, в то время, как тромбоциты и факторы свертывания крови при обработке крови элиминируются [67]. Ввиду этого, при операциях с МиЭКК необходим постоянный контроль за объемом крови, поступающей в аппарат аутогемотрансфузии, для своевременного принятия решения о конверсии в классическое ИК [133]. В настоящем исследовании у большинства пациентов группы МиЭКК использовалась система модульного типа, которая позволяет при необходимости произвести мгновенную конверсию в классическое ИК. Тем не менее, конверсии в классическое ИК ни в одном случае не потребовалось. Проведения трансфузии донорских препаратов эритроцитов интраоперационно в обеих группах удалось избежать.

Оценка адекватности перфузии, по современным представлениям, включает мониторингирование доставки кислорода к тканям [74]. Ориентирование на коэффициент экстракции кислорода на сегодняшний день не рекомендовано, поскольку, оно может сохранять нормальные значения за счет компенсаторного снижения потребления кислорода тканями при снижении его доставки [102, 232]. При проведении экстракорпорального кровообращения показатели производительности главного насоса и SaO_2 поддерживаются на целевом уровне. Это означает, что показатели доставки кислорода к тканям имеют прямопропорциональную зависимость от уровня гемоглобина. Ввиду этого, в перфузионном периоде в группе ИК закономерно наблюдались достоверно более низкие показатели DO_2 .

В послеоперационном периоде уровень гемоглобина и гематокрита были значимо выше в группе МиЭКК, что подтвердило безопасность методики и благоприятное влияние её применения на показатели красной крови. Также наблюдались достоверные различия в количестве отделяемого по дренажам в

первые сутки после операции и достоверное различие в потребности в гемотрансфузии в пользу МиЭКК. В группе ИК у нескольких пациентов в послеоперационном периоде было принято решение о применении аппарата для аутогемотрансфузии, однако суммарный объем аутоэритроцитарной массы, которую получили пациенты обеих групп, достоверно не различалось. Помимо применения аппарата аутоотрансфузии, трем пациентам группы ИК в послеоперационном периоде потребовалась трансфузия донорских эритроцитов, что свидетельствовало о клинической значимости кровопотери. При этом количество рестернотомий достоверно не различалось, что позволяет исключить хирургические причины кровопотери. Отсутствие различий в гидробалансе между группами в первые сутки после операции также позволяет исключить связь анемии в послеоперационном периоде с гемодилюцией у пациентов группы ИК.

Одним из предназначений настоящего исследования была оценка эффективности МиЭКК в отношении сохранения функции системы гемостаза. В послеоперационном периоде у пациентов группы ИК наблюдалось более низкие показатели количества тромбоцитов, уровня фибриногена, значимо большая кровопотеря по дренажам и частота назначения СЗП. Сравнения показателей ТЭГ между группами не проводилось, поскольку возможность его контроля у всех пациентов отсутствовала. Частота рестернотомий после АКШ, по данным литературы, составляет порядка 5%, и в настоящем исследовании они также были единичными, без статистически значимого различия между группами [144]. Несмотря на значимое снижение патологических процессов гиперкоагуляции и фибринолиза при МиЭКК, применение аппарата аутоотрансфузии и комплексный характер этиологии нарушений гемостаза у кардиохирургических пациентов не исключает возможности развития коагулопатии у отдельных пациентов [183]. Двое пациентов группы МиЭКК получили трансфузию СЗП, однако как частота её назначения, так и суммарное количество в группе ИК было достоверно больше. У всех пациентов, которым была назначена СЗП, наблюдалось снижение уровня фибриногена (< 2 мг/л),

ускоренные АЧТВ (> 50 сек), снижение ТЭГ-показателя FIBTEM (< 10 мм) и увеличение темпа кровопотери по дренажам (> 100 мл за первый час наблюдения). Было принято решение о коррекции гипофибриногенемии у данных пациентов, поскольку, по данным литературы, она является одним из независимых предикторов послеоперационных кровотечений и повторных вмешательств [144]. Причины кровотечения, связанные с дисфункцией тромбоцитов и недостаточной дозой протамина сульфата в исследовании были исключены: у всех пациентов были нормальные ТЭГ-показатели EXTEM (> 40 мм) и VAS > 120 сек. на момент окончания операции. Всем из них получили дополнительно 2 г транексамовой кислоты внутривенно. Гипокальциемия была исключена, поскольку уровень кальция поддерживался в пределах целевых уровней у всех пациентов. Коррекцию гипофибриногенемии производили при помощи трансфузии СЗП в связи с недоступностью других агентов. Данный подход считается допустимым при отсутствии концентрата фибриногена, протромбин-комплекса и криопреципитата [89, 183]. Целевой уровень фибриногена сыворотки у пациентов с клинической картиной послеоперационного кровотечения, согласно рекомендациям, составляет от 1.5 до 2 г/л [29, 183]. На момент планирования исследования в стационаре был принят либеральный подход к определению показаний для трансфузии СЗП. Несмотря на то, что крупный ретроспективный анализ Johansen (2015 г.) показал отсутствие различий в количестве осложнений между назначением СЗП и протромбин-комплекса, на сегодняшний день потенциальные негативные эффекты трансфузии донорских компонентов крови не вызывают сомнений [172, 199]. Подход к назначению препаратов фибриногена, криопреципитата и СЗП со временем претерпел значительные изменения, и на сегодняшний день сама по себе лабораторно-ориентированная стратегия вызывает скепсис [140, 207]. Обоснование рестриктивного подхода к трансфузии СЗП не являлось целью настоящего исследования, поскольку оно было посвящено исключительно оценке эффективности МиЭКК. Полученные результаты демонстрируют, что при использовании МиЭКК наблюдается

сокращение случаев назначения СЗП даже при крайне либеральном трансфузионном подходе и отсутствии возможности коррекции дефицита фибриногена другими способами.

Протокол системной гепаринизации в обеих группах был идентичен, несмотря на описанную в литературе возможность снижения дозировки гепарина при МиЭКК [146]. Причинами отказа от протокола пониженной гепаринизации при МиЭКК были недостаточная доказательная база и противоречия инструкции к расходным материалам, использованным в исследовании. Для исключения потенциальных рисков тромбообразования при использовании пониженных дозировок гепарина при МиЭКК, требуется расширенное предоперационное обследование пациентов, что выходило за рамки задач проводимого исследования [100]. Кроме того, существуют данные о том, что у пациентов пожилого возраста, которых в настоящем исследовании было большинство, исключение исходной предрасположенности к повышенной генерации тромбина не может гарантировать отсутствие тромботических осложнений при снижении дозировки гепарина [83].

Тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день при операциях АКШ являются достаточно редкими [177]. Это связано как с развитием хирургической техники, так и с эволюцией методики ИК и защиты миокарда. Тем не менее, негативные факторы экстракорпоральной перфузии и хирургическая травма могут обуславливать появление в послеоперационном периоде миокардиального станнинга, транзиторные проявления синдрома малого сердечного выброса, повышение значений тропонинов сыворотки и гемодинамически незначимые НРС [231]. Несмотря на отсутствие тяжелых кардиальных осложнений у пациентов обеих групп, в настоящем исследовании методика МиЭКК продемонстрировала достоверный кардиопротективный потенциал. Благоприятное влияние МиЭКК выразалось в сохранной ФВЛЖ в послеоперационном периоде, меньшим повышением уровня тропонина сыворотки. Различия по частоте развития нарушений ритма сердца не были статистически значимыми, поскольку в обеих

группах они развивались достаточно редко и не оказывали влияния на гемодинамику. Тем не менее, преобладание доброкачественных нарушений ритма сердца в группе МиЭКК и тенденция к их меньшему количеству свидетельствуют в пользу данной методики. Сравнения методик кардиopleгии в исследовании не проводилось, поскольку в клинике, где было выполнено исследование, малообъемная кровяная нормотермическая кардиopleгия (по A.Calafiore) является стандартом для любых операций АКШ.

Сравнение послеоперационных показателей оксигенации, выраженности дыхательной недостаточности, потребности в ИВЛ и оксигенотерапии в настоящем исследовании показали достоверное преимущество МиЭКК. Большинство проведенных исследований также показали меньшую продолжительность ИВЛ и лучшие показатели оксигенации в послеоперационном периоде при применении МиЭКК [219]. Оценка длительности послеоперационной ИВЛ в настоящем исследовании производилась в рамках оценки скорости послеоперационного восстановления. Это было связано с тем, что данный параметр определяется не только функцией респираторной системы, но и наличием нарушений функции других органов, а также показателями тяжести состояния пациентов в целом. Причиной, препятствующей экстубации пациента, могут быть нарушения гемодинамики, неврологические расстройства, декомпенсированный метаболический статус и другие проявления органной дисфункции. Этим частично объясняется то, что в настоящем исследовании у большинства пациентов с повышенным операционным риском в группе ИК наблюдалась длительность ИВЛ от 6 часов. Напротив, у большинства пациентов группы МиЭКК наблюдалась продолжительность ИВЛ менее 6 часов, что соответствовало критериям успешной реализации протокола Fast Track [23]. Оценка медиан длительности ИВЛ показала достоверные различия между группами в пользу МиЭКК.

Показатели красной крови, уровня оксигенации и гемодинамические параметры как в интра-, так и в послеоперационном периоде в совокупности характеризуют адекватность транспорта кислорода к органам и тканям [102].

Нарушение соотношения доставки и потребления кислорода как правило сопровождается тканевой гипоксией и различными проявлениями органной дисфункции. Наиболее чувствительным органом к гипоксии принято считать почки, ввиду этого снижение их функции в послеоперационном периоде представляется маркером тканевой гипоксии в целом. На сегодняшний день нефропротективный потенциал МиЭКК был подтвержден в большинстве проведенных исследований, и результаты текущей работы соответствуют этим данным. Следует отметить, что критерии острого почечного повреждения, используемые в исследовании, были достаточно жесткими и основанными в большей степени на лабораторных показателях динамики креатинина. Клинически значимое нарушения функции почек наблюдалось только у одного пациента из группы ИК, которому был проведен сеанс ЗПТ. Данное различие не несло статистической значимости ввиду того, что оно было единичным.

Развитие церебральных катастроф (ОНМК, транзиторные ишемические атаки), сопровождающихся неврологическим дефицитом, в условиях современного проведения операций АКШ встречается достаточно редко [220]. В нашем исследовании ОНМК ни у одного пациента не наблюдалось, а ТИА была диагностирована только у одного пациента из группы ИК. Ввиду единичности этого случая, данное различие между группами статистической значимости не несло.

Причину развития малых неврологических осложнений, как правило, связывают с церебральными микроэмболиями при попадании частичек тканей, жировой клетчатки, микротромбов и воздушных эмболов. В настоящем исследовании как при МиЭКК, так и при ИК лекарственные препараты вводились в виде продленной инфузии в соответствии со стратегией, принятой в клинике. Введение лекарственных препаратов в виде болюсов при ИК было допустимым, однако, потребность в этом была единичной. Ввиду этого, потенциальный риск микроэмболий при классическом ИК в настоящем исследовании можно было связывать исключительно с применением твердого резервуара, кардиотомной аспирации и системы дренирования корня аорты при

помощи роликового насоса. Полученное в результате данного исследования достоверное снижение количества неврологических осложнений при МиЭКК подтверждает необходимость полноценной элиминации факторов риска микроэмболий, не ограничиваясь единичными мерами.

Оценка эффективности применения МиЭКК у пациентов с повышенным операционным риском была одной из ключевых задач настоящего исследования. В литературе можно встретить благоприятный результат применения МиЭКК в сравнении с классическим ИК у данной категории пациентов, однако, исследования по сравнению течения послеоперационного периода между группами пациентов с различным операционным риском на сегодняшний день отсутствуют [179]. Проведенное исследование показало более благоприятное течение послеоперационного периода у пациентов повышенного риска, которым применяли МиЭКК, в то время, как у пациентов низкого риска по некоторым параметрам различий с пациентами группы ИК не наблюдалось. Кроме того, все осложнения, возникшие у пациентов в настоящем исследовании в обеих группах носили обратимый характер. Крупных фатальных осложнений, в том числе связанных с техникой применения экстракорпорального кровообращения, и летальных исходов не наблюдалось. Данные результаты можно считать закономерными, поскольку на сегодняшний день проведение АКШ в условиях экстракорпорального кровообращения считается золотым стандартом реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении и летальность при АКШ признана достаточно низкой. Этим же объясняется отсутствие достоверных различий в летальности в некоторых опубликованных работах [58,59,101,118,119]. Кроме того, современная методика проведения ИК значительно отличается от классического ИК, которое более 50 лет назад было впервые применено Дж. Гиббоном [190]. В связи с этим, в литературе всё чаще можно встретить термин «оптимизированное ИК», который применяют чтобы подчеркнуть пройденный эволюционный путь методики [80]. Исследования, направленные на повышение качества процедуры экстракорпорального кровообращения по-прежнему

остаются востребованными. В первую очередь это связано с различием восстановительного потенциала между пациентами разных категорий [178]. Использование при классическом ИК отдельных элементов, присущих МиЭКК (применение центрифужного насоса, снижение гемодилюции путем первичного заполнения экстракорпоральной кровью пациента, или при помощи укорочения магистралей, применение биосовместимого покрытия экстракорпорального контура, отказ от болюсного введения лекарственных препаратов, применение протективной ИВЛ, ограничение кардиотомной аспирации, предпочтение наиболее физиологичных методов защиты миокарда), также оказывает благоприятное влияние на исход лечения. Часть этих приемов рутинно используется в нашей клинике, что, безусловно, внесло вклад в благоприятное течение послеоперационного периода пациентов.

Помимо предотвращения тяжелых осложнений и летальности, задачи современной медицины заключаются в сокращении времени послеоперационного восстановления и повышении качества жизни пациентов. Ввиду этого, оценке независимости влияния МиЭКК на выраженность полиорганной дисфункции, тяжесть состояния и сроки послеоперационной реабилитации было уделено особое внимание. Для указанных показателей был проведен пошаговый регрессионный анализ для выявления первостепенных предикторов сокращения сроков послеоперационной реабилитации. Его результаты регрессионного анализа достоверно показали, что ведущим фактором, оказывающим влияние на выраженность полиорганной дисфункции, тяжесть состояния пациентов в послеоперационном периоде, продолжительность послеоперационной ИВЛ и пребывания в ОРИТ, являлась выбранная стратегия экстракорпорального кровообращения. Как было указано выше, в настоящем исследовании сокращение сроков послеоперационной ИВЛ было рассмотрено не только в рамках предотвращения легочной дисфункции, но и в качестве показателя благополучия течения послеоперационного периода. Помимо меньшей продолжительности ИВЛ, в группе МиЭКК наблюдалось большее количество пациентов с коротким временем пребывания в ОРИТ,

менее выраженной полиорганной дисфункцией и меньшими показателями тяжести состояния в группе МиЭКК по шкалам SOFA и SAPS II.

Оценка сроков госпитализации в настоящем исследовании показала значимое преимущество МиЭКК для пациентов с повышенным операционным риском. В литературе можно встретить работы, которые не показали сокращения сроков госпитализации при применении МиЭКК [106, 216]. В то же время, нельзя не отметить, что длительность периода госпитализации определяться не только тяжестью состояния пациентов, но и характеристиками амбулаторного звена, под наблюдение которого пациент попадает по окончании госпитального периода лечения. Проведенный регрессионный анализ не показал валидности построенной модели, что может, с одной стороны, быть обусловлено недостаточной мощностью исследования, а с другой стороны может свидетельствовать о необходимости стандартизации подходов к определению показаний к выписке пациентов и необходимости анализа взаимодействия с амбулаторной службой. Полученные результаты требуют проведения дополнительных исследований в данном направлении.

Задачи настоящего исследования не включали оценку экономической целесообразности методики. Тем не менее, сокращение продолжительности ИВЛ и потребности в пребывании в ОРИТ, уменьшение числа трансфузий донорских компонентов крови, отсутствие потребности в эфферентной терапии и других инвазивных методиках лечения являются инструментами сокращения затрат, необходимых для лечения каждого пациента [66]. Ввиду этого, стратегия МиЭКК предоставляет широкое поле для дальнейших исследований не только в сфере клинической медицины, но и в организации здравоохранения.

Полученные результаты исследования подтвердили статистически достоверное благоприятное влияние выбора стратегии МиЭКК на течение послеоперационного периода, которое оказалось независимым от других факторов по данным регрессионного анализа. Сравнение послеоперационных клинических показателей у пациентов с различным операционным риском позволило определить стратегию МиЭКК в качестве приоритетной, независимо

от исходного операционного риска. В то же время, у пациентов низкого риска в группе ИК наблюдалось достоверно более высокое количество баллов по шкале SOFA в послеоперационном периоде. В то же время, у пациентов с EuroSCORE II < 2 баллов проявления полиорганной дисфункции сопровождались более низкими показателями тяжести состояния по шкале SAPS II и количество случаев раннего послеоперационного восстановления у данных пациентов между группами не различалось. Эти данные позволили представить традиционную стратегию ведения пациентов с применением классического ИК в качестве допустимой у данной категории пациентов в случае отсутствия условий для реализации стратегии МиЭКК. У пациентов с повышенным риском по шкале EuroSCORE II (≥ 2 баллов) отказ от стратегии МиЭКК сопровождался кумулятивным эффектом факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на течение послеоперационного периода. В связи с этим, в разработанном алгоритме выбора стратегии ведения пациентов была обозначена исключительная необходимость стратегии МиЭКК у данных пациентов с целью снижения вероятности развития осложнений. При экстренных показаниях к оперативному вмешательству и отсутствии времени для обеспечения возможности проведения МиЭКК проведение АКШ в условиях ИК является вынужденным. В данной ситуации целесообразно использование оптимизированного искусственного кровообращения, которое включает отдельные элементы, присущие МиЭКК, для снижения негативного воздействия ИК по крайней мере на отдельные патогенетические звенья постперфузионного синдрома.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение операций АКШ в условиях экстракорпорального кровообращения при многососудистом поражении коронарных артерий на сегодняшний день является золотым стандартом оказания помощи пациентам с ИБС. Несмотря на совершенствование хирургической техники, эволюцию методик защиты миокарда, перфузионной техники и многообразие биосовместимых контуров, в послеоперационном периоде ряд пациентов по-прежнему претерпевает развитие так называемого «постперфузионного синдрома». Основными его проявлениями являются транзиторные нарушения функции различных органов и систем различной выраженности. В раннем послеоперационном периоде у пациентов наблюдаются нарушения гомеостаза, явления дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушение функции почек и других внутренних органов, развитие послеоперационного делирия. Данные факторы определяют тяжесть состояния пациентов в послеоперационном периоде, обуславливают потребность в проведении интенсивной терапии, необходимость послеоперационного пребывания в ОРИТ и в целом препятствуют раннему восстановлению пациентов после оперативного вмешательства. Наиболее остро данная проблема возникает ввиду увеличения продолжительности жизни и роста коморбидности. На сегодняшний день наиболее целесообразной тактики ведения пациентов с исходным повышенным операционным риском не определено и сравнительные исследования в данном направлении отсутствуют.

Ввиду вышеизложенного, было проведено настоящее исследование, в котором была поставлена цель улучшить результаты операций аортокоронарного шунтирования путем расширения мультимодальной схемы периоперационного сопровождения пациентов с применением стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

В данной работе были поставлены следующие задачи:

1. Определить показатели гомеостаза у пациентов после аортокоронарного шунтирования при традиционном подходе к их периоперационному ведению и в случае применения стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.
2. Оценить клиническое течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования при традиционном подходе и при использовании стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.
3. Сравнить послеоперационные показатели гомеостаза и клинические показатели в зависимости от выбранной стратегии периоперационного ведения пациентов.
4. Разработать алгоритм выбора стратегии периоперационного ведения пациентов в зависимости от исходной оценки операционного риска по шкале EuroSCORE II.

Было проведено проспективное рандомизированное исследование на базе отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Клиническая больница». К участию в исследовании были представлены 50 последовательных пациента, соответствующих критериям включения. После определения критериев исключения в исследование были включены 45 пациентов, которые путем рандомизации были разделены на две группы. В первой группе было выполнено АКШ с применением традиционного подхода к ведению пациентов и классическим ИК (группа ИК, n=23). Во второй группе было выполнено АКШ с применением комплексной мультидисциплинарной стратегии МиЭКК (группа МиЭКК, n=22).

Исходные демографические и клинические показатели между группами не различались. Медиана возраста пациентов составила 66.0 (58.0; 69.0) в группе ИК и 60.5 (57.0; 67.0) в группе МиЭКК. Преобладали пациенты мужского пола. Различий по количеству пациентов с коморбидным фоном (гипертоническая болезнь, высокий функциональный класс стенокардии,

перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, ХОБЛ, хроническая болезнь почек, перенесенные ТИА и ОНМК) между группами не было.

Всем пациентам было выполнено АКШ в условиях экстракорпорального кровообращения, согласно запланированному объему. Различий в количестве коронарных анастомозов, продолжительности операции, длительности экстракорпорального кровообращения и времени пережатия аорты между группами не наблюдалось. Все пациенты были выписаны, летальных исходов в обеих группах не было.

В первые сутки послеоперационного периода у пациентов обеих групп наблюдались проявления СВО в виде гипертермии, транзиторного повышения уровня лейкоцитов, количества нейтрофилов, С-реактивного белка. Осложнений, связанных с присоединением инфекции не наблюдалось. В группе ИК чаще наблюдались фебрильные значения гипертермии (8 против 0 пациентов в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{\text{эмп}} = 4.230$, $p < 0.01$). Также в группе ИК были достоверно выше показатели лейкоцитоза в послеоперационном периоде (16.89 ± 5.59 против $12.81 \pm 4.65 \cdot 10^9/\text{л}$ в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.011$), нейтрофилеза (80.17 ± 7.61 против 69.88 ± 9.86 % в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$) и уровень С-реактивного белка было достоверно выше в группе ИК (42.52 ± 13.62 против 8.55 ± 4.43 в группах ИК и МиЭКК соответственно $p < 0.001$).

В группе ИК у пациентов наблюдалась более выраженная гемодилюция. Она была связана с достоверным различием в объеме первичного заполнения экстракорпорального контура (841 ± 50.3 против 1352 ± 94.7 мл в группах МиЭКК и ИК соответственно, $p < 0.001$). Несмотря на статистически значимые различия в объеме инфузии, проведенной в доперфузионном периоде (398 (346; 434) против 84 (77; 100) мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$), по данным проведенного регрессионного анализа, статистически значимая отрицательная обратная связь показателей гемоглобина и гематокрита во время экстракорпорального кровообращения была получена только с объемом первичного заполнения экстракорпорального контура.

Методика МиЭКК предполагала отказ от кардиотомной аспирации, в связи с чем суммарный объем интраоперационной кровопотери при МиЭКК оказался выше, чем при ИК (464 ± 159.0 мл против 352 ± 85.2 мл в группах МиЭКК и ИК соответственно, $p = 0.003$). В постперфузионном периоде пациентам группы МиЭКК производился возврат аутоэритроцитарной массы, обработанной при помощи аппарата аутогемотрансфузии, в резервуар которого производился забор раневой крови. В послеоперационном периоде количество отделяемого пот дренажам в группе ИК было достоверно выше (400 ± 165.8 против 261 ± 244.9 мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.038$). У четверых пациентов группы ИК в послеоперационном периоде применяли аппарат аутогемотрансфузии. Суммарный объем трансфузии аутоэритроцитов в течение периода наблюдения между группами достоверно не различался (114 ± 127.4 и 87 ± 207.9 мл в группах классического ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.6$). Рестернотомии в связи с послеоперационным кровотечением в обеих группах были единичными, без статистической значимости различий ($p > 0.05$).

В группе МиЭКК наблюдались более высокие значения уровня гемоглобина и гематокрита через 24 часа после операции (117.86 ± 15.9 против 107.39 ± 15.48 г/л в группах МиЭКК и ИК соответственно, $p = 0.03$). Ни одному пациенту из группы МиЭКК не потребовалось трансфузии донорских препаратов эритроцитов, в то время как в группе ИК троим пациентам была проведена трансфузия донорской эритроцитарной массы ($p < 0.01$).

Оценка показателей системы гемостаза показала в группе МиЭКК более высокий уровень тромбоцитов (189 (165; 212) против 163 (122; 196) в группах МиЭКК и ИК соответственно, $p = 0.046$) и фибриногена (3.5 (3.1; 4.5) против 2.1 (1.8; 2.2)). Двое пациентов в группе МиЭКК получили трансфузию СЗП, что было обусловлено потерей факторов свертывания при использовании аппарата аутогемотрансфузии. В группе ИК количество трансфузий донорской СЗП было произведено 9 пациентам, и данное различие было статистически достоверным ($p < 0.01$). Суммарный объем СЗП, которую получили пациенты

группы ИК, также был достоверно выше, чем в группе МиЭКК (791 ± 217.1 против 578 ± 281.1 мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.007$).

Анализ респираторной функции в послеоперационном периоде показал её лучшую сохранность у пациентов группы МиЭКК. Так, в группе МиЭКК снижения $PaO_2/FiO_2 < 300$ ни у одного пациента не наблюдалось и, напротив, преобладали пациенты с нормальными показателями оксигенации ($p < 0.01$). Медианные значения paO_2/FiO_2 были выше у пациентов МиЭКК (482.5 (413; 527) против 305 (249; 374) мин. в группах МиЭКК и ИК соответственно, $p < 0.001$) и у данных пациентов наблюдалась меньшая продолжительность оксигенотерапии (1 (0; 2) против 2 (1; 4) суток в группах МиЭКК и ИК соответственно, $p = 0.031$).

Случаев острого повреждения миокарда и других кардиальных катастроф ни у одного пациента в обеих группах не наблюдалось. Послеоперационные значения уровня тропонина I в группе ИК были достоверно выше (0.5 (0.2; 1.1) против 0.05 (0.03; 0.07) нг/мл в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$). Выраженность транзиторной дисфункции миокарда при сравнении ФВЛЖ с исходной также была достоверно больше в группе ИК. Потребность в инфузии катехоламинов в послеоперационном периоде группе ИК была достоверно выше. В обеих группах преобладали доброкачественные НРС в послеоперационном периоде. Пароксизм ФП, потребовавший проведения кардиоверсии, наблюдался у одного пациента из группы ИК, что не имело статистической значимости.

Тяжелые неврологические осложнения при операциях АКШ встречаются достаточно редко, и в нашем исследовании они также не были отмечены. У одного пациента в группе ИК наблюдалась ТИА с полным регрессированием неврологического дефицита в течение суток. Малые неврологические события, включающие послеоперационный делирий и когнитивный дефицит наблюдались только у троих пациентов группы ИК. Различие по данному параметру было статистически значимым ($p < 0.01$).

Осложнений со стороны органов ЖКТ у пациентов, участвовавших в исследовании, не наблюдалось. Показатели активности печеночных ферментов и альфа-амилазы крови у всех больных находились в пределах референсных значений. Развитие ОПП, согласно критериям KDIGO, наблюдалось у одного пациента с повышенным операционным риском в группе МиЭКК и у 7 пациентов группы ИК. Данное различие было достоверным. Проведение сеанса ЗПТ потребовалось только одному пациенту повышенного риска из группы ИК, что не имело статистической значимости.

В раннем послеоперационном периоде пациентов в обеих группах наблюдалась транзиторная органная дисфункция, что выражалось повышением суммарного балла по шкале SOFA и определяло тяжесть состояния пациентов в первые сутки по шкале SAPS II. Количество баллов по шкале SOFA было в три раза выше у пациентов группы ИК (3 (0; 6) против 0 (0; 2) баллов, $p = 0.018$). Тяжесть состояния по шкале SAPS II также была выше у пациентов группы ИК (23 (15; 27) против 12.5 (12; 18), $p = 0.005$). Данные различия были статистически достоверными. Медианное значение длительности послеоперационной ИВЛ в группе ИК было достоверно больше (335 (270; 400) против 196.5 (180; 240) мин в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p < 0.001$). Преобладание пациентов с продолжительной ИВЛ в группе ИК оказалось статистически значимым (10 (43.5) против 3 (13.6) случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{эмп} = 2.292$, $p < 0.01$). В группе ИК наблюдалось статистически значимое преобладание пациентов, которым потребовалось наблюдение в ОРИТ 24 часов и более (19 против 13 пациентов в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{эмп} = 2.292$, $p < 0.01$). Медианные значения длительности пребывания в ОРИТ между группами не обладали статистически значимыми различиями (1.0 (1; 2) против 1.0 (1; 1) пациентов в группах ИК и МиЭКК соответственно, $p = 0.082$). Длительность госпитализации была достоверно меньше у пациентов группы МиЭКК (11 (10; 12) против 12 (11; 14), $p = 0.024$).

С целью разработки алгоритма выбора стратегии периоперационного ведения пациентов в зависимости от исходного операционного риска по шкале EuroSCORE II был произведен поиск наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения послеоперационного периода. Для продолжительности послеоперационной ИВЛ наиболее сильная отрицательная обратная связь была выявлена с выбором стратегии МиЭКК. Другим значимым предиктором оказался возраст пациентов с положительной обратной связью. Длительность пребывания в ОРИТ была достоверно связана со стратегией МиЭКК и количеством баллов по шкале EuroSCORE II (отрицательная обратная связь для применения МиЭКК, положительная обратная связь для значения EuroSCORE II). Единственным фактором, продемонстрировавшим значимую связь со снижением полиорганной дисфункции по шкале SOFA был выбор стратегии МиЭКК. Для показателей тяжести состояния по шкале SAPS II наиболее значимыми предикторами были МиЭКК с отрицательной обратной связью и исходный показатель по шкале SAPS II с положительной обратной связью.

Количество пациентов с исходными показателями EuroSCORE II ≥ 2 баллов, находившихся в ОРИТ менее 24 часов, было достоверно меньше в группе ИК (2 против 8 пациентов в группах ИК и МиЭКК, соответственно, $\varphi_{\text{эмп}} = 2.176$, $p < 0.05$). Число пациентов низкого риска, которые были переведены в профильное отделение в течение первых 24 часов, между группами достоверно не различалось (11 против 10 пациентов в группах ИК и МиЭКК, соответственно, $\varphi_{\text{эмп}} = 0.439$, $p > 0.05$). В группе ИК наблюдалось меньше случаев ранней экстубации у пациентов с показателями EuroSCORE II ≥ 2 , чем в группе МиЭКК со статистической значимостью (2 против 9 случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно $\varphi = 2.478$, $p < 0.01$). Среди пациентов низкого риска количество случаев ранней экстубации достоверно не различалось (11 против 10 случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi_{\text{эмп}} = 0.439$, $p > 0.05$). Число пациентов повышенного риска (EuroSCORE II ≥ 2 баллов), которым не понадобилась инфузия катехоламинов, в группе ИК было достоверно меньшим, чем в группе МиЭКК (2 против 9 случаев в группах ИК и МиЭКК

соответственно $\varphi = 2.478$, $p < 0.01$). Количество пациентов низкого риска (EuroSCORE II < 2 баллов) без инфузии катехоламинов между группами не различалось (11 против 11 случаев в группах ИК и МиЭКК соответственно, $\varphi = 0.146$, $p > 0.05$). Отсутствие неврологических осложнений было зарегистрировано у 7 пациентов с показателями EuroSCORE II ≥ 2 баллов в группе ИК. В группе МиЭКК неврологические осложнения у всех пациентов отсутствовали. Различия оказались достоверными для пациентов с повышенным риском и статистически незначимыми для пациентов низкого риска ($\varphi_{\text{эмп}} = 4.019$, $p < 0.01$ для пациентов с показателями EuroSCORE II ≥ 2 баллов, $\varphi_{\text{эмп}} = 0.451$, $p > 0.05$ для пациентов с показателями EuroSCORE II < 2 баллов). На основании полученных данных был разработан алгоритм принятия решения о выборе стратегии ведения пациентов при АКШ. Выявленное независимое влияние применения стратегии МиЭКК на течение послеоперационного периода продемонстрировало целесообразность её выбора, независимо от исходного операционного риска по шкале EuroSCORE II. Отсутствие тяжелых осложнений у пациентов низкого риска позволило определить традиционную стратегию периоперационного ведения пациентов с применением классического ИК в качестве допустимой к данной категории пациентов. Данные, полученные при сравнении клинического течения послеоперационного периода у пациентов повышенного риска, обусловили исключительную необходимость применения у них стратегии МиЭКК. В случае экстренных показаний к операции и невозможности обеспечить реализацию комплексной стратегии МиЭКК, проведение вмешательства в условиях ИК является вынужденным и должно сопровождаться применением доступных отдельных элементов стратегии МиЭКК (оптимизированное ИК).

Таким образом, мультимодальная оценка послеоперационных показателей, представленная в данной работе, продемонстрировала благоприятное влияние применения стратегии МиЭКК в отношении результатов АКШ в случае применения описанного комплексного мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Применение стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения сопровождается благоприятным влиянием на гомеостаз пациентов в послеоперационном периоде. Оно заключается в снижении выраженности системного воспалительного ответа (отсутствие фебрильной гипертермии, более низкие показатели лейкоцитоза, нейтрофилии, уровня С-реактивного белка), сохранение показателей системы гемостаза (более высокие показатели тромбоцитов, уровня фибриногена), снижение гемодилуции и улучшение показателей красной крови (более высокие значения гемоглобина и гематокрита) в интра-и послеоперационном периоде.

2. У пациентов, которым применяют стратегию миниинвазивного экстракорпорального кровообращения, в отличие пациентов, перенесших операцию АКШ с традиционным подходом к периоперационному ведению и классическим искусственным кровообращением, минимальные показатели p_aO_2/FiO_2 в послеоперационном периоде на 37,8% выше, чем при использовании традиционного подхода к ведению пациентов с классическим искусственным кровообращением, двукратно сокращается время потребности в оксигенотерапии, отсутствует статистически достоверное снижение показателей фракции выброса левого желудочка, пятикратно снижается потребность в применении катехоламинов, отсутствуют случаи послеоперационного делирия и проявления когнитивного дефицита, семикратно снижается частота развития послеоперационного повреждения почек.

3. Применение стратегии МиЭКК сопровождается троекратным снижением показателей выраженности полиорганной дисфункции (с 3 (0; 6) до 0 (0; 2) баллов по шкале SOFA) и почти двукратным снижением тяжести состояния пациентов (с 23 (15; 27) до 12.5 (12; 18) баллов по шкале SAPS) в послеоперационном периоде в сравнении с традиционным подходом к ведению пациентов с применением классического искусственного кровообращения.

Благоприятное влияние миниинвазивного экстракорпорального кровообращения на снижение выраженности полиорганной дисфункции и тяжести состояния пациентов в послеоперационном периоде является статистически достоверным и независимым от других факторов.

4. Миниинвазивное экстракорпоральное кровообращение вносит статистически верифицированный вклад в обеспечение раннего послеоперационного восстановления пациентов и позволяет снизить потребность в пребывании пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии более 24 часов с 43.5 до 9% случаев в сравнении с традиционным подходом с применением классического искусственного кровообращения.

5. Применение стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения способствует благоприятному течению послеоперационного периода, независимо от исходного состояния и степени операционного риска по шкале EuroSCORE II. Разработанный алгоритм выбора стратегии периоперационного ведения пациентов заключается в обоснованном предпочтении данной методики для всех категорий пациентов. У пациентов с повышенным операционным риском (EuroSCORE II \geq 2 баллов, риск летального исхода \geq 2%) статистически обосновано исключительное применение стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения. Пациентам с низким операционным риском (EuroSCORE II $<$ 2 баллов, риск летального исхода $<$ 2%) при отсутствии условий для реализации стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения допустимо проведение аортокоронарного шунтирования с традиционным подходом к ведению пациентов и классического искусственного кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании полученных результатов, рекомендовано применение комплексной стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения, которую использовали в исследовании.

2. Мультидисциплинарные меры должны включать следующие компоненты:

- применение специального закрытого минимизированного экстракорпорального контура с центрифужным насосом и биосовместимым покрытием,

- использование устройства для эминации воздуха венозной линии экстракорпорального контура,

- хирургические меры в отношении профилактики воздушной эмболии при установке и манипуляциях с венозной канюлей,

- обязательную обработку кардиотомной крови при помощи аппарата аутогемотрансфузии перед возвратом её пациенту,

- использование кинетического дренажа корня аорты, функционирующего за счет разрежения, создаваемого центрифужным насосом,

- применение малообъемных методик кардиopleгии (например, кровяная перемежающаяся гиперкалиевая кардиopleгия),

- совместный контроль операционной бригадой над кровопотерей (незамедлительный хирургический гемостаз даже при незначительных источниках кровотечения, независимо от операции, контроль объема раневой крови, поступающей в аппарат аутогемотрансфузии),

- совместный контроль и управление преднагрузкой со стороны операционной бригады, который включает постоянную визуальную оценку наполнения камер сердца и количества отделяемого при наложении дистальных анастомозов, оценку центрального венозного давления, контроль разрежения в области венозной магистрали с непрерывным информированием хирургом, анестезиологом и перфузиологом друг друга о возникающих изменениях и

совместным принятием решения об изменении положения операционного стола, применении мягкого резервуара, вазопрессорной поддержки, вазодилататоров, или инфузионной терапии.

- применение протективной искусственной вентиляции легких во время перфузионного периода,
- отказ от болюсного введения лекарственных препаратов в пользу продленной инфузии для предотвращения воздушных микроэмболий и кумулирования воздуха в венозной магистрали,
- рестриктивный подход к инфузионной терапии, диктуемый наличием закрытого экстракорпорального контура.

3. Согласно разработанному в исследовании алгоритму, при наличии возможности проведения миниинвазивного экстракорпорального кровообращения (наличие квалифицированной операционной бригады (хирурга, анестезиолога, перфузиолога, медицинских сестёр), обладающей достаточным опытом проведения подобных вмешательств), рекомендован приоритетный выбор описанной стратегии, независимо от исходного операционного риска пациентов по шкале EuroSCORE II.

4. В случае недоступности миниинвазивных экстракорпоральных контуров и отсутствии операционной бригады, владеющей миниинвазивным экстракорпоральным кровообращением, рекомендован следующий алгоритм выбора стратегии, в зависимости от исходного операционного риска по шкале EuroSCORE II:

- Пациентам с низким операционным риском по шкале EuroSCORE II (< 2 баллов) допустимо проведение аортокоронарного шунтирования с традиционным подходом к их ведению и классическим искусственным кровообращением.
- У пациентов с повышенным (средним и высоким) операционным риском по шкале EuroSCORE II (≥ 2 баллов) в случае отсутствия условий для проведения миниинвазивного экстракорпорального кровообращения следует оценить характер показаний к оперативному вмешательству.

- При плановых показаниях к аортокоронарному шунтированию у пациентов с повышенным (средним и высоким) операционным риском по шкале EuroSCORE II (≥ 2 баллов), наличии возможности приобретения миниинвазивного экстракорпорального контура и привлечения хирургической бригады, владеющей методикой, в течение безопасного для пациента времени, рекомендовано отложить хирургическое вмешательство и провести его в условиях миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

- При невозможности обеспечить проведение миниинвазивного экстракорпорального кровообращения в течение периода, допустимого для подготовки пациентов с повышенным (средним и высоким) операционным риском по шкале EuroSCORE II (≥ 2 баллов) к плановому вмешательству, рекомендовано направить пациента в другой стационар для проведения аортокоронарного шунтирования в условиях миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

- В случае экстренных показаний к операции у пациентов с повышенным (средним и высоким) операционным риском по шкале EuroSCORE II (≥ 2 баллов) и невозможности выполнить её в условиях миниинвазивного экстракорпорального кровообращения, вынужденное вмешательство в условиях классического искусственного кровообращения рекомендовано проводить с использованием максимально возможного количества мер, свойственных комплексной стратегии миниинвазивного экстракорпорального кровообращения.

- При проведении экстренного аортокоронарного шунтирования пациентам с повышенным (средним и высоким) операционным риском по шкале EuroSCORE II (≥ 2 баллов) в условиях вынужденного классического искусственного кровообращения рекомендовано сокращение первичного объема заполнения экстракорпорального контура, применение ретроградного заполнения контура кровью пациента при стабильных показателях гемодинамики, обработка раневой крови при помощи аппарата аутогемотрансфузии перед возвратом её пациенту, рестриктивный подход к

инфузионной нагрузке, протективная искусственная вентиляция легких во время перфузионного периода, малообъемные методы кардиopleгии (оптимизированное искусственное кровообращение).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДО – дыхательный объем (мл)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

МиЭКК – миниинвазивное экстракорпоральное кровообращение

МЭКК – «минимизированный», или «миниатюризированный»
экстракорпоральный контур

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПАК – протезирование аортального клапана

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

ПМК – протезирование митрального клапана

ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий

сАД – среднее артериальное давление

СВО – системный воспалительный ответ

СЗП – свежезамороженная плазма

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО α – фактор некроза опухолей альфа

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЦВД – центральное венозное давление

6СIT – 6 item cognitive impairment test, тест расстройств познавательных способностей, включающий 6 пунктов

APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, шкала оценки тяжести состояния пациентов

ASA – американская ассоциация анестезиологов

CAM-ICU – confusion assessment method-intensive care unit, метод оценки спутанности сознания в ОРИТ

ECLS – Extracorporeal Life Support, экстракорпоральная поддержка жизнедеятельности

ELSO – Extracorporeal Life Support Organization, международная организация специалистов экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности

EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II, шкала оценки степени операционного риска

$\varphi_{\text{эмп}}$ – эмпирическое значение критерия Фишера

FAB – frontal assessment battery, шкала «батарея лобной дисфункции»

M – среднее значение

Me – медиана

MMSE – mini-mental state examination, шкала оценки психического статуса

NYHA – New York Heart Association Functional Classification, Нью-Йоркская классификация функционального класса стенокардии

p_aO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, в мм рт. ст.

p_aO_2/FiO_2 – отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой воздушной смеси

заполнения экстракорпорального контура собственной кровью пациента

SAPS II – Simplified Acute Physiology Score II, шкала оценки тяжести состояния пациентов

SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assesement, шкала оценки выраженности органной дисфункции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверина Т. Б. Искусственное кровообращение / Т. Б. Аверина // *Анналы хирургии.* – 2013. – № 2. – С. 5-12.
2. Аверина Т. Б. Успешная реконструкция торакоабдоминального отдела аорты в условиях минимально инвазивного экстракорпорального контура / Т. Б. Аверина [и др.] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2022. – Vol. 2. – № 64. – P. 205-210.
3. Аксельрод Б. А. Интраоперационная оценка системы микроциркуляции у кардиохирургических больных / Б. А. Аксельрод [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2008. – № 5. – С. 32-36.
4. Аксельрод Б. А. Мониторинг тканевой оксигенации во время кардиохирургических операций / Б. А. Аксельрод, И. А. Толстова, Д. А. Гуськов // *Анестезиология и Реаниматология.* – 2013. – № 2. – С. 19-24.
5. Алексеева Т. М. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после кардиохирургических вмешательств: этиологические, патогенетические и клинические аспекты (обзор литературы) / Т. М. Алексеева, О. А. Портник, М. П. Топузова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 121-128
6. Белехова Д. А. Изменение мезентериального кровотока при искусственном кровообращении / Д. А. Белехова // *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.* – 2017. – Т. 4. – № 4 (19). – С. 69-72.
7. Белов Ю. В. Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операции на сердце / Ю. В. Белов [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* – 2015. – № 5. – С. 4-13.
8. Бобовник С. В. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых / С. В. Бобовник [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2021. – № 4. – С. 17-33.

9. Бокерия Л. А. Опыт использования компьютерной капилляроскопии для диагностики состояния микроциркуляции при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением / Л. А. Бокерия, Т. Б. Аверина, В. В. Баранов [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 11-27.

10. Бокерия Л. А. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Издание 3-е переработанное, дополненное / Л. А. Бокерия. – Москва: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2013. – 764 с.

11. Бокерия Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – Москва: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2016. – 804 с.

12. Бокерия Л. А., Ярустовский М. Б. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии – Москва: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2016. – 804 с.

13. Бокерия О. Л. Послеоперационная фибрилляция предсердий: роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического средства / О. Л. Бокерия, Т. Н. Канаметов // Анналы Аритмологии. – 2015. – Т. 12. – Послеоперационная фибрилляция предсердий. – № 3. – С. 141-151.

14. Бузиашвили Ю. И. Эндотелий-зависимая регуляция гемостаза и системный воспалительный ответ в механизмах развития миокардиальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования / Ю. И. Бузиашвили, Н. Н. Самсонова, Л. Г. Климович [и др.] // Пятая Всероссийская конференция с международным участием. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия медицинских наук, Научное общество «Клиническая гемостазиология». Сборник тезисов. – Москва: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2011. – С. 77-78.

15. Внуков В. В. Содержание провоспалительных цитокинов, пероксиредоксина-1 и активность глутатионпероксидазы в плазме крови у

больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование / В. В. Внуков Р. В. Сидоров, Н. П. Милютина [и др.] // Успехи Геронтологии. – 2017. – Т. 30. – № 2. – С. 269-275.

16. Габитова М. А. «Хрупкость» у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами / М. А. Габитова, П. М. Крупенин, А. А. Соколова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39. – № 6. – С. 70-76.

17. Глущенко В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 56-63.

18. Гончарук А. В. Анализ системного воспалительного ответа при использовании различных методик искусственного кровообращения / А. В. Гончарук, Д. В. Федерякин, А. В. Анохин [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2017. – Т. 5. – № 1 (15). – С. 78-83.

19. Гребенчиков О. А. Окислительный стресс в кардиохирургии / О. А. Гребенчиков, Т. С. Забелина, Ж. С. Филипповская [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13. – № 4. – С. 53-60.

20. Дворянчикова В. А. Пути предотвращения постперфузионного синдрома при операциях на сердце у взрослых / В. А. Дворянчикова, И. Н. Пасечник, В. А. Цепенщиков [и др.] // Доктор.ру. – 2017. – № 6 (135). – С. 12-18.

21. Дворянчикова В. А. Особенности проведения анестезии и экстракорпорального кровообращения при гибридной операции тромбэктомии из ветвей легочной артерии и нижней полой вены / В. А. Дворянчикова, Д. А. Тимашков, И. Н. Пасечник [и др.] // Кремлевская Медицина. Клинический Вестник. – 2019. – № 4. – С. 173-179.

22. Дворянчикова В. А. Гематологические показатели у пациентов после кардиохирургических вмешательств в зависимости от стратегии

экстракорпорального кровообращения / В. А. Дворянчикова, И. Н. Пасечник, Д. А. Тимашков [и др.] // Кремлевская Медицина. Клинический Вестник. – 2020. – № 2. – С. 48-54.

23. Дворянчикова В. А. Оценка кардиопротективного потенциала миниинвазивного экстракорпорального кровообращения / В. А. Дворянчикова, И. Н. Пасечник, Е. В. Васягин [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2020. – Т. 109. – № 6 (109). – С. 31-34.

24. Дворянчикова В. А. Сравнение результатов аортокоронарного шунтирования в условиях классического и миниинвазивного экстракорпорального кровообращения / В. А. Дворянчикова, И. Н. Пасечник, Д. А. Тимашков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 44-53.

25. Дементьева И. И. Первый опыт использования мини-экстракорпорального контура при операциях аортокоронарного шунтирования / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 6. – С. 25-31.

26. Дружина А. Н. Коморбидность как фактор риска послеоперационных осложнений у пациентов при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения / А. Н. Дружина, О. А. Лоскутов, С. Р. Маруняк // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 4 (99). – С. 122-127.

27. Дубровская Л. И., Князев Г. Б. Компьютерная обработка естественно-научных данных методами многомерной прикладной статистики – Томск: ТМЛ-Пресс – 2011. – 120 с.

28. Заболотских И. Б. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста / И. Б. Заболотских [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1-2. – С. 5-20.

29. Заболотских И. Б. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза / И. Б. Заболотских [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1-2. – С. 58-81.

30. Иванов О. А. Коморбидность как фактор риска при аортокоронарном шунтировании / О. А. Иванов [и др.] // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2015. – № 2. – С. 232.

31. Ивкин А. А. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – № 2. – С. 168-174.

32. Корнев В. И. Показатели системы фибринолиза при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения минимизированным контуром / В. И. Корнев, Н. М. Калинина, Д. А. Шелухин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 4 (379). – С. 58-65.

33. Корнев В. И. Плазменный гемостаз при использовании миниинвазивного искусственного кровообращения / В. И. Корнев, Н. М. Калинина, О. Н. Старцева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62. – № 1. – С. 43-50.

34. Корнев В. И. Гемостаз при миниинвазивном искусственном кровообращении / В. И. Корнев, Д. А. Шелухин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23. – № 3. – С. 84-97.

35. Крачак Д. И. Предикторы развития острого повреждения почек после выполнения кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения / Д. И. Крачак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19. – № 2. – С. 153-158.

36. Локшин Л. С., Лурье Г. О., Дементьева И. И. Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии – Москва: ЗАО «Пресса» – 1998. – 212 с.

37. Мерзляков В. Ю. Оценка и прогностическое значение повреждения миокарда при операциях на открытом сердце / В. Ю. Мерзляков, Л. С. Селимян

// Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2012. – Т. 13. – № 3. – С. 19-26.

38. Мороз В. В. Роль мембранных высвобожденных микрочастиц в патогенезе системного воспалительного ответа / В. В. Мороз, А. Б. Салмина, А. А. Фурсов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 4. – С. 3-8.

39. Наджар М. Х. Информативность лабораторных маркеров при коррекции системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных / М. Х. Наджар, Ю. Г. Матвеев, А. М. Редкобородая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 10. – С. 51.

40. Овечкин А. М. Спинальная анестезия и гипотензия: механизмы, факторы риска, меры профилактики и коррекции / А. М. Овечкин, С. В. Сокологорский, М. Е. Политов // Новости Хирургии. – 2021. – Т. 29. – № 1. – С. 101-115.

41. Остапенко В. С. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике/ В. С. Остапенко, Н. К. Рунихина, О. Н. Ткачева [и др.] // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – № 2. – С. 306-312.

42. Пасечник И. Н. Экстракорпоральное кровообращение при операциях на сердце: состояние проблемы / И. Н. Пасечник, В. А. Дворянчикова, В. А. Цепенщиков // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Экстракорпоральное кровообращение при операциях на сердце. – № 6. – С. 72-78.

43. Плотникова Н. С. Послеоперационная когнитивная дисфункция и депрессивные нарушения в структуре непсихотических психических расстройств раннего послеоперационного периода аортокоронарного шунтирования / Н. С. Плотникова, Т. В. Раева // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 8 (141). – С. 64-67.

44. Политов М. Е. Сравнительный анализ методов оценки когнитивной дисфункции в периоперационном периоде у пациентов пожилого возраста

после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов / М. Е. Политов, А. А. Штайнмец, М. Я. Красносельский [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21. – № 3. – С. 20-25.

45. Пшеничный Т. А. Применение протективного режима ИВЛ у кардиохирургических больных / Т. А. Пшеничный, Б. А. Аксельрод, И. В. Титова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61. – № 3. – С. 189-195.

46. Ревешвили А. Ш. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования / А. Ш. Ревешвили, В. А. Попов, А. Н. Коростелев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2018. – № 94. – С. 11-16.

47. Рыбка М. М. Аспекты патогенеза синдрома полиорганной недостаточности у кардиохирургических пациентов / М. М. Рыбка // Клиническая физиология кровообращения. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 65-74.

48. Рыбка М. М. Острое повреждение почек у кардиохирургических пациентов / М. М. Рыбка // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21. – № 3. – С. 165-173.

49. Сидоров Р. В. Опыт использования миниинвазивного экстракорпорального контура (МЕСС перфузия) с оценкой динамики когнитивных функций у больных после операции аорто-коронарного шунтирования / Р. В. Сидоров, Д. В. Федерякин, А. В. Анохин [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12. – № 3. – С. 13-15.

50. Скопец А. А. Кислородтранспортная функция системы кровообращения при севофлурановой анестезии при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения / А. А. Скопец, В. В. Ломиворотов, Н. Б. Карахалис [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 4. – С. 15-17.

51. Смертина Е. Г. Церебральные осложнения у пациентов после кардиохирургических операций / Е. Г. Смертина, М. С. Столяров,

М. В. Старосоцкая [и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11. – № 2.

52. Сокологорский С. В. Принцип Старлинга, гликокаликс и эндотелиальный поверхностный слой. Как совместить? / С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 6. – С. 5-14.

53. Тихова Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: Как определить необходимый объем выборки? / Г. П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8. – Планируем клиническое исследование. Вопрос №1. – № 3. – С. 57-63.

54. Толстова И. А. Оптимизация волемиического статуса перед вводной анестезией у кардиохирургических больных / И. А. Толстова, Б. А. Аксельрод, М. М. Шмырин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 5. – С. 26-29.

55. Толстова И. А. Диагностика волемиических нарушений у кардиохирургических больных: современное состояние проблемы / И. А. Толстова, Б. А. Аксельрод, А. Г. Яворовский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – Диагностика волемиических нарушений у кардиохирургических больных. – № 2. – С. 60-66.

56. Трекова Н. А. Анестезиологическое обеспечение реваскуляризации миокарда у больных старше 70 лет / Н. А. Трекова, Б. А. Аксельрод, М. М. Шмырин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 5. – С. 4-9.

57. Трекова Н. А. Современные технологии снижения использования донорской крови при операциях на / Н. А. Трекова, Б. А. Аксельрод, М. М. Шмырин [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2015. – № 1 (7). – С. 57-65.

58. Цирятьева С. Б. Влияние искусственного кровообращения на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции / С. Б. Цирятьева, А. А. Архипов // Медицинский альманах. – 2013. – № 4 (28). – С. 17-20.

59. Шумков К. В. Результаты и исходы после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения. Преимущества и недостатки методик, по данным рандомизированных исследований / К. В. Шумков // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 22-30.

60. Юдин Г. В. Комплексный подход к профилактике органной дисфункции у кардиохирургических больных / Г. В. Юдин // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Т. 23. – № 1. – С. 44-51.

61. Яворовский А. Г. Оценка мезентериального кровообращения при операциях реваскуляризации миокарда при разных температурных режимах искусственного кровообращения / А. Г. Яворовский, О. В. Новикова, Б. Р. Аксельрод [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 2. – С. 16-18.

62. Abdel Aal M. Mini-cardiopulmonary bypass impact on blood conservation strategy in coronary artery bypass grafting / M. Abdel Aal, N. ElNahal, B. M. Bakir, M. Fouda // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2011. – Т. 12. – № 4. – С. 600-604.

63. Abdel-Rahman U. Initial experience with a minimized extracorporeal bypass system: is there a clinical benefit? / U. Abdel-Rahman, F. Ozaslan, P. S. Risteski [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2005. – Т. 80. – № 1. – С. 238-243.

64. Abdel-Rahman U. [и др.]. The use of minimized extracorporeal circulation system has a beneficial effect on hemostasis – a randomized clinical study / U. Abdel-Rahman, S. Martens, P. Risteski [и др.] // The Heart Surgery Forum. – 2006. – Т. 9. – № 1. – С. E543-548.

65. Akhtar M. I. Success and failure of fast track extubation in cardiac surgery patients of tertiary care hospital: one year audit / M. I. Akhtar, M. Hamid // JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2009. – Т. 59. – № 3. – С. 154-156.

66. Ali J. M. Minimally invasive extracorporeal circulation is a cost-effective alternative to conventional extracorporeal circulation for coronary artery bypass grafting: propensity matched analysis / J. M. Ali [и др.] // *Perfusion*. – 2020. – С. 267659120929180.

67. Allen S. J. Cell salvage alters the systemic inflammatory response after off-pump coronary artery bypass grafting surgery / S. J. Allen [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Т. 83. – № 2. – С. 578-585.

68. Anastasiadis K. Haematological effects of minimized compared to conventional extracorporeal circulation after coronary revascularization procedures / K. Anastasiadis [и др.] // *Perfusion*. – 2010. – Т. 25. – № 4. – С. 197-203.

69. Anastasiadis K. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot / K. Anastasiadis [и др.] // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2011. – Т. 97. – № 13. – С. 1082-1088.

70. Anastasiadis K. Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Anastasiadis [и др.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Т. 164. – № 2. – С. 158-169.

71. Anastasiadis K. Enhanced recovery after elective coronary revascularization surgery with minimal versus conventional extracorporeal circulation: a prospective randomized study / K. Anastasiadis [и др.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2013. – Т. 27. – № 5. – С. 859-864.

72. Anastasiadis K. Minimal invasive Extra-Corporeal Circulation (MiECC): a revolutionary evolution in perfusion / K. Anastasiadis [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 19. – № 4. – P. 541-542.

73. Anastasiadis K. Modular minimally invasive extracorporeal circulation systems; can they become the standard practice for performing cardiac surgery? / K. Anastasiadis [и др.] // *Perfusion*. – 2015. – Т. 30. – № 3. – С. 195-200.

74. Anastasiadis K. Minimally Invasive Extracorporeal Circulation (MiECC): Towards a More Physiologic Perfusion / K. Anastasiadis [и др.] // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2016. – Т. 30. – № 2. – С. 280-281.

75. Anastasiadis K. Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTiS) / K. Anastasiadis [и др.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2016. – Т. 22. – № 5. – С. 647-662.

76. Anastasiadis K. Minimally invasive extracorporeal circulation improves quality of life after coronary artery bypass grafting / K. Anastasiadis [и др.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2016. – Т. 50. – № 6. – С. 1196-1203.

77. Anastasiadis K. Minimal invasive extracorporeal circulation should become the standard practice in coronary revascularization surgery / K. Anastasiadis [и др.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2016. – Т. 50. – № 1. – С. 189.

78. Anastasiadis K. A multidisciplinary perioperative strategy for attaining «more physiologic» cardiac surgery / K. Anastasiadis [и др.] // Perfusion. – 2017. – С. 267659117700488.

79. Anastasiadis K. Quantification of Operational Learning in Minimal Invasive Extracorporeal Circulation / K. Anastasiadis [и др.] // Artificial Organs. – 2017. – Т. 41. – № 7. – С. 628-636.

80. Anastasiadis K. Minimal invasive extracorporeal circulation (MiECC): the state-of-the-art in perfusion / K. Anastasiadis [и др.] // Journal of Thoracic Disease. – 2019. – Т. 11. – № Suppl 10. – С. S1507-S1514.

81. Anastasiadis K. From less invasive to minimal invasive extracorporeal circulation / K. Anastasiadis [и др.] // Journal of Thoracic Disease. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 1909-1921.

82. Anastasiadis K. MICS - MiECC: Can't have one without the other / K. Anastasiadis, P. Antonitsis // Perfusion. – 2016. – Т. 31. – № 5. – С. 438-439.

83. Anastasiadis K., Antonitsis P., Argiriadou H. Principles of Miniaturized ExtraCorporeal Circulation – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg. – 2013. – XIX, 137 с.

84. Andrieu S. Optimization of the management of acute heart failure. New concept of fast-track / S. Andrieu, B. Jouve, M. Pansieri // Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. – 2016. – С. 330-333.

85. Angelini G. D. Conventional versus minimally invasive extracorporeal circulation in patients undergoing cardiac surgery: protocol for a randomised controlled trial (COMICS) / G. D. Angelini // Perfusion. – 2020. – С. 267659120946731.

86. Apostolakis E. E. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass / E. E. Apostolakis [и др.] // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2010. – Т. 5. – С. 1.

87. Appelblad M. Fat contamination of pericardial suction blood and its influence on in vitro capillary-pore flow properties in patients undergoing routine coronary artery bypass grafting / M. Appelblad, G. Engström // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2002. – Т. 124. – № 2. – С. 377-386.

88. Appelt H. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) – Comparison of VA- versus VV ECMO / H. Appelt [и др.] // PLoS ONE. – 2020. – Т. 15. – С. e0227793.

89. Argiriadou H. Point-of-care coagulation management during surgery with minimal invasive extracorporeal circulation / H. Argiriadou [и др.] // Journal of Thoracic Disease. – 2019. – Т. 11. – № Suppl 10. – С. S1519-S1524.

90. Argiriadou H. Minimal invasive extracorporeal circulation preserves platelet function after cardiac surgery: a prospective observational study / H. Argiriadou [и др.] // Perfusion. – 2020. – Т. 35. – № 2. – С. 138-144.

91. Argiriadou H. Minimal invasive extracorporeal circulation preserves coagulation integrity / H. Argiriadou [и др.] // Perfusion. – 2021. – С. 267659121998544.

92. Ariyaratnam P. Mini-extracorporeal circulation technology, conventional bypass and prime displacement in isolated coronary and aortic valve surgery: a propensity-matched in-hospital and survival analysis / P. Ariyaratnam [и др.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2018. – Т. 27. – № 1. – С. 13-19.
93. Asteriou C. Minimal extracorporeal circulation reduces the incidence of postoperative major adverse events after elective coronary artery bypass grafting in high-risk patients. A single-institutional prospective randomized study / C. Asteriou [и др.] // *Perfusion*. – 2013. – Т. 28. – № 4. – С. 350-356.
94. Baehner T. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery / T. Baehner [и др.] // *Der Anaesthetist*. – 2012. – Т. 61. – № 10. – С. 846-856.
95. Bartels K. Perioperative Organ Injury / K. Bartels [и др.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Т. 119. – № 6. – С. 1474-1489.
96. Bartoszko J. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass / J. Bartoszko, K. Karkouti // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2021. – Т. 19. – № 3. – С. 617-632.
97. Basciani R. Cerebral Microembolization During Aortic Valve Replacement Using Minimally Invasive or Conventional Extracorporeal Circulation: A Randomized Trial / R. Basciani [и др.] // *Artificial Organs*. – 2016. – Т. 40. – № 12. – С. E280-E291.
98. Bauer A. Evaluation of hemodynamic and regional tissue perfusion effects of minimized extracorporeal circulation (MECC) / A. Bauer [и др.] // *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. – 2010. – Т. 42. – № 1. – С. 30-39.
99. Bauer A. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral Part of MiECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems - a randomized controlled trial / A. Bauer [и др.] // *Perfusion*. – 2018. – Т. 33. – № 2. – С. 136-147.
100. Bauer A. Is 300 Seconds ACT Safe and Efficient during MiECC Procedures? / A. Bauer [и др.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2019. – Т. 67. – № 3. – С. 191-202.

101. Benedetto U. Miniaturized extracorporeal circulation versus off-pump coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials / U. Benedetto [и др.] // *International Journal of Surgery (London, England)*. – 2015. – Т. 14. – С. 96-104.

102. Bennett M. J. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass (and renal outcome) using two systems of extracorporeal circulation: a retrospective review / M. J. Bennett [и др.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2013. – Т. 16. – № 6. – С. 760-764.

103. Bennett M. J. The impact of haemodilution and bypass pump flow on cerebral oxygen desaturation during cardiopulmonary bypass - A comparison of two systems of cardiopulmonary bypass / M. J. Bennett [и др.] // *Perfusion*. – 2015. – Т. 30. – № 5. – С. 389-394.

104. Berdat P. Conventional heart surgery with the fast-track-method: experiences from a pilot study / P. Berdat [и др.] // *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. – 1998. – Т. 128. – № 44. – С. 1737-1742.

105. Berretta P. Minimally invasive versus standard extracorporeal circulation system in minimally invasive aortic valve surgery: a propensity score-matched study / P. Berretta [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2020. – Т. 57. – № 4. – С. 717-723.

106. Biancari F. Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / F. Biancari, R. Rimpiläinen // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2009. – Т. 95. – № 12. – С. 964-969.

107. Borde D. The application of European system for cardiac operative risk evaluation II (EuroSCORE II) and Society of Thoracic Surgeons (STS) risk-score for risk stratification in Indian patients undergoing cardiac surgery / D. Borde [и др.] // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 163-166.

108. Borracci R. A. Operating room extubation (ultra fast-track anesthesia) in patients undergoing on-pump and off-pump cardiac surgery / R. A. Borracci [и др.] // *Archivos De Cardiologia De Mexico*. – 2006. – Т. 76. – № 4. – С. 383-389.
109. Boven van W.-J. P. Minimised closed circuit coronary artery bypass grafting in the elderly is associated with lower levels of organ-specific biomarkers: a prospective randomised / W.-J. P. van Boven [и др.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2013. – Т. 30. – С. 685-694.
110. Butler J. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass / J. Butler, G. M. Rocker, S. Westaby // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1993. – Т. 55. – № 2. – С. 552-559.
111. Calafiore A. M. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia: What Is Next? / A. M. Calafiore [и др.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2020. – Т. 68. – № 3. – С. 232-234.
112. Camboni D. Microbubble activity in miniaturized and in conventional extracorporeal circulation / D. Camboni [и др.] // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 2009. – Т. 55. – № 1. – С. 58-62.
113. Carozza R. Minimally invasive aortic valve replacement: extracorporeal circulation optimization and minimally invasive extracorporeal circulation system evolution / R. Carozza [и др.] // *Perfusion*. – 2020. – Т. 35. – № 8. – С. 865-869.
114. Castiglioni A. Comparison of minimally invasive closed circuit versus standard extracorporeal circulation for aortic valve replacement: a randomized study / A. Castiglioni [и др.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2009. – Т. 9. – № 1. – С. 37-41.
115. Chang C.-H. Sequential organ failure assessment score predicts mortality after coronary artery bypass grafting / C.-H. Chang [и др.] // *BMC Surgery*. – 2017. – Т. 17. – С. 22.
116. Charlson M. E. Improvement of outcomes after coronary artery bypass II: a randomized trial comparing intraoperative high versus customized mean arterial pressure / M. E. Charlson [и др.] // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2007. – Т. 22. – № 6. – С. 465-472.

117. Cheng D., Martin J. International society for minimally invasive cardiothoracic surgery consensus statements: definitions and terms of reference / D. Cheng, J. Martin // *Innovations (Philadelphia, Pa.)*. – 2006. – Т. 1. – № 4. – С. 175-179.

118. Cheng T. Conventional vs Miniaturised Cardiopulmonary Bypass: a systematic review and meta-analysis / T. Cheng [и др.] // *JTCVS Open*. – 2021. – Т. 8. – С. 418-441.

119. Chikwe J., Cooke D., Weiss A. *Cardiothoracic Surgery. Second Edition* – Oxford, New York: Oxford University Press. – 2013. – 864 с.

120. Condello I. Air, inflammation and biocompatibility of the extracorporeal circuits / I. Condello [и др.] // *Perfusion*. – 2020. – Т. 8. – № 36. – С. 781-785.

121. Condello I. The ideal modular heart lung machine «will change the paradigm during CPB management?» / I. Condello // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2020. – Т. 1. – № 112. – С. 345.

122. Condello I. Minimally invasive extracorporeal circulation in end-stage coronary artery disease patients undergoing myocardial revascularization / I. Condello [и др.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 356.

123. Condello I. Volume Management and Central Venous Pressure During Minimally Invasive Extracorporeal Circulation / I. Condello, G. Nasso, G. Speziale // *Innovations (Philadelphia, Pa.)*. – 2022. – С. 15569845221091566.

124. Conrad S. A. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization / S. A. Conrad [и др.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Т. 198. – № 4. – С. 447-451.

125. De Somer F. End-organ protection in cardiac surgery / F. De Somer // *Minerva Anestesiologica*. – 2013. – Т. 79. – № 3. – С. 285-293.

126. Diez C. Minimized extracorporeal circulation cannot prevent acute kidney injury but attenuates early renal dysfunction after coronary bypass grafting /

C. Diez [и др.] // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992). – 2009. – Т. 55. – № 6. – С. 602-607.

127. Djaiani G. N. Ultra-fast-track anesthetic technique facilitates operating room extubation in patients undergoing off-pump coronary revascularization surgery / G. N. Djaiani [и др.] // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2001. – Т. 15. – № 2. – С. 152-157.

128. Donndorf P. Comparing microvascular alterations during minimal extracorporeal circulation and conventional cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized study / P. Donndorf [и др.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2012. – Т. 144. – Comparing microvascular alterations during minimal extracorporeal circulation and conventional cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass graft surgery. – № 3. – С. 677-683.

129. Dowd N. P. Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery / N. P. Dowd [и др.] // British Journal of Anaesthesia. – 2001. – Т. 86. – № 1. – С. 68-76.

130. Eikelboom R. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Eikelboom [и др.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2021. – Т. 111. – № 2. – С. 544-554.

131. El-Essawi A. Are minimized perfusion circuits the better heart lung machines? Final results of a prospective randomized multicentre study / A. El-Essawi [и др.] // Perfusion. – 2011. – Т. 26. – № 6. – С. 470-478.

132. El-Essawi A. Minimized perfusion circuits: an alternative in the surgical treatment of Jehovah's Witnesses / A. El-Essawi [и др.] // Perfusion. – 2013. – Т. 28. – № 1. – С. 47-53.

133. El-Essawi A. Modular minimal invasive extracorporeal circuits: another step toward universal applicability? / A. El-Essawi [и др.] // Perfusion. – 2017. – Т. 32. – № 7. – С. 598-605.

134. El-Essawi A. Predictors of postoperative atrial fibrillation persisting beyond hospital discharge after coronary artery bypass grafting / A. El-Essawi [и др.] // *Perfusion*. – 2022. – Т. 37. – № 1. – С. 62-68.

135. Ellam S. Impact of minimal invasive extracorporeal circulation on the need of red blood cell transfusion / S. Ellam [и др.] // *Perfusion*. – 2019. – Т. 34. – № 7. – С. 605-612.

136. Ellam S. Impact of minimal invasive extracorporeal circulation on atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / S. Ellam [и др.] // *Artificial Organs*. – 2020. – Т. 44. – № 11. – С. 1176-1183.

137. El-Sabbagh A. M. Effect of air exposure and suction on blood cell activation and hemolysis in an in vitro cardiomy suction model / A. M. El-Sabbagh [и др.] // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 2013. – Т. 59. – № 5. – С. 474-479.

138. Engelman D. T. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations / D. T. Engelman [и др.] // *JAMA surgery*. – 2019. – Т. 154. – № 8. – С. 755-766.

139. Engelman R. M. Fast-track recovery of the coronary bypass patient / R. M. Engelman [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1994. – Т. 58. – № 6. – С. 1742-1746.

140. Erdoes G. Short-term recovery pattern of plasma fibrinogen after cardiac surgery: A prospective observational study / G. Erdoes [и др.] // *PloS One*. – 2018. – Т. 13. – № 8. – С. e0201647.

141. Ferraris V. A. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines / V. A. Ferraris [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2011. – Т. 91. – № 3. – С. 944-982.

142. Fleming I. O. Aggregation of Marginal Gains in Cardiac Surgery: Feasibility of a Perioperative Care Bundle for Enhanced Recovery in Cardiac Surgical Patients / I. O. Fleming [и др.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2016. – Т. 30. – № 3. – С. 665-670.

143. Foreman E. To RAP or Not to RAP: A Retrospective Comparison of the Effects of Retrograde Autologous Priming / E. Foreman [и др.] // *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. – 2021. – Т. 53. – № 4. – С. 279-285.

144. Fröjd V. Reexploration for Bleeding and Its Association With Mortality After Cardiac Surgery / V. Fröjd, A. Jeppsson // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. – Т. 102. – № 1. – С. 109-117.

145. Fromes Y. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation / Y. Fromes [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2002. – Т. 22. – № 4. – С. 527-533.

146. Fromes Y. A comparison of low vs conventional-dose heparin for minimal cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass grafting surgery / Y. Fromes [и др.] // *Anaesthesia*. – 2011. – Т. 66. – № 6. – С. 488-492.

147. Fromes Y., Bical O. M. MIECT: How did it start? / Y. Fromes, O. M. Bical // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Т. 11. – № Suppl 10. – С. S1492-S1497.

148. Glennen S., Metcalfe H. Minimally invasive cardiac surgery (mics) / S. Glennen, H. Metcalfe // *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987)*. – 1996. – Т. 11. – № 5. – С. 54.

149. Gold J. P. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure / J. P. Gold [и др.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1995. – Т. 110. – № 5. – С. 1302-1314.

150. Gourlay T., Black R. A. *Minimized cardiopulmonary bypass techniques and technologies* – Oxford: Woodhead Publ. – 2010. – 380 с.

151. Greaves D. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Greaves [и др.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Т. 9. – № 22. – С. e017275.

152. Gregory A. J. Enhanced Recovery After Cardiac Surgery (ERAS Cardiac) Recommendations: An Important First Step-But There Is Much Work to Be Done / A. J. Gregory [и др.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2020. – Т. 34. – № 1. – С. 39-47.

153. Gunaydin S. Clinical evaluation of minimized extracorporeal circulation in high-risk coronary revascularization: impact on air handling, inflammation, hemodilution and myocardial function / S. Gunaydin [и др.] // *Perfusion*. – 2009. – Т. 24. – № 3. – С. 153-162.

154. Gunaydin S. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement on Minimally Invasive Extracorporeal Circulation: Going beyond Aesthetics / S. Gunaydin [и др.] // *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. – 2020. – Т. 52. – № 2. – С. 90-95.

155. Gupta T. Sequential Organ Failure Assessment Component Score Prediction of In-hospital Mortality From Sepsis / T. Gupta [и др.] // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2020. – Т. 35. – № 8. – С. 810-817.

156. Gygax E. Type II Minimal-Invasive Extracorporeal Circuit for Aortic Valve Replacement: A Randomized Controlled Trial / E. Gygax [и др.] // *Artificial Organs*. – 2018. – Т. 42. – № 6. – С. 620-629.

157. Habib R. H. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? / R. H. Habib [и др.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Т. 125. – № 6. – С. 1438-1450.

158. Hadem J. Endothelial dysfunction following coronary artery bypass grafting: Influence of patient and procedural factors / J. Hadem [и др.] // *Herz*. – 2020. – Т. 45. – № 1. – С. 86-94.

159. Halfwerk F. R. Randomized Trial of Miniaturized Versus Standard Extracorporeal Circulation in Aortic Valve Surgery / F. R. Halfwerk [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2019. – Т. 108. – № 1. – С. 37-44.

160. Halfwerk F. R. Downsizing is not enough: Minimal Invasive Extracorporeal Circulation is more than just a Circuit: Reply / F. R. Halfwerk,

S. Mariani, J. G. Grandjean // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2021. – Т. 112. – № 1. – С. 345-346.

161. Haneya A. Comparison of Two Different Minimized Extracorporeal Circulation Systems: Hematological Effects after Coronary Surgery: / A. Haneya [et al.] // *ASAIO Journal*. – 2009. – Vol. 55. – № 6. – P. 592-597.

162. Haneya A. Minimised versus conventional cardiopulmonary bypass: outcome of high-risk patients / A. Haneya [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2009. – Т. 36. – № 5. – С. 844-848.

163. Haneya A. Impact of minimized extracorporeal circulation on outcome in patients with preoperative anemia undergoing coronary artery bypass surgery / A. Haneya [и др.] // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 269-274.

164. Häntschel D. Leipzig fast-track protocol for cardio-anesthesia. Effective, safe and economical / D. Häntschel [и др.] // *Der Anaesthesist*. – 2009. – Т. 58. – № 4. – С. 379-386.

165. Heinisch P. P. Initial experience with minimally invasive extracorporeal circulation in coronary artery bypass graft reoperations / P. P. Heinisch [и др.] // *Swiss Medical Weekly*. – 2022. – Т. 152. – С. w30101.

166. Ho K. M. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review / K. M. Ho, J. A. Tan // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2011. – Т. 29. – № 4. – С. 260-279.

167. Hofmann B. Immediate effects of individualized heparin and protamine management on hemostatic activation and platelet function in adult patients undergoing cardiac surgery with tranexamic acid antifibrinolytic therapy / B. Hofmann [и др.] // *Perfusion*. – 2013. – Т. 28. – № 5. – С. 412-418.

168. Hoyler M. M. Clinical Management of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation / M. M. Hoyler [и др.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2020. – Т. 34. – № 10. – С. 2776-2792.

169. Huybregts R. A. J. M. [и др.]. Attenuated renal and intestinal injury after use of a mini-cardiopulmonary bypass system / R. A. J. M. Huybregts [и др.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2007. – Т. 83. – № 5. – С. 1760-1766.

170. Immer F. F. Minimal versus conventional cardiopulmonary bypass: assessment of intraoperative myocardial damage in coronary bypass surgery / F. F. Immer [и др.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2005. – Т. 28. – № 5. – С. 701-704.

171. Jedlicka J. Endothelial Glycocalyx / J. Jedlicka, B. F. Becker, D. Chappell // Critical Care Clinics. – 2020. – Т. 36. – № 2. – С. 217-232.

172. Johansen M. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients / M. Johansen [и др.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – № 7. – С. CD010555.

173. Just S. S., Müller T., Albes J. M. Minimized closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: an effective aid in coronary bypass operations in Jehovah's Witnesses / S. S. Just, T. Müller, J. M. Albes // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2007. – Т. 6. – С. 124-125.

174. Kellum J. A. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) / J. A. Kellum, N. Lameire, KDIGO AKI Guideline Work Group // Critical Care (London, England). – 2013. – Т. 17. – № 1. – С. 204.

175. Kiessling A. H. Prospective, Randomized Un-Blinded Three Arm Controlled Study in Coronary Artery Revascularization with Minimal Invasive Extracorporeal Circulation Systems (MiECC): Surrogate Parameter Analysis of Biocompatibility / A. H. Kiessling, H. Keller, A. Moritz // The Heart Surgery Forum. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. E179-E186.

176. Kirklin J. K. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass / J. K. Kirklin [и др.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1983. – Т. 86. – № 6. – С. 845-857.

177. Koechlin L. Analysis of Myocardial Ischemia Parameters after Coronary Artery Bypass Grafting with Minimal Extracorporeal Circulation and a Novel Microplegia versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting / L. Koechlin [и др.] // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – № 2020. – С. 5141503.

178. Kogan A. Risk factors for failed «fast-tracking» after cardiac surgery in patients older than 70 years / A. Kogan [и др.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2008. – Т. 22. – № 4. – С. 530-535.

179. Koivisto S.-P. Miniaturized versus conventional cardiopulmonary bypass in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery / S.-P. Koivisto [и др.] // *Perfusion*. – 2010. – Т. 25. – № 2. – С. 65-70.

180. Kolat P. Impact of age on early outcome after coronary bypass graft surgery using minimized versus conventional extracorporeal circulation / P. Kolat [и др.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2014. – Т. 9. – С. 143.

181. Kourliouros A. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation / A. Kourliouros [и др.] // *American Heart Journal*. – 2009. – Т. 157. – № 2. – С. 243-252.

182. Kowalewski M. Safety and efficacy of miniaturized extracorporeal circulation when compared with off-pump and conventional coronary artery bypass grafting: evidence synthesis from a comprehensive Bayesian-framework network meta-analysis of 134 randomized controlled trials involving 22 778 patients / M. Kowalewski [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Т. 49. – № 5. – С. 1428-1440.

183. Kozek-Langenecker S. A. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology / S. A. Kozek-Langenecker [и др.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2013. – Т. 30. – № 6. – С. 270-382.

184. Kunst G. 2019 EACTS/EACTA/EBSCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / G. Kunst [и др.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2019. – Т. 123. – № 6. – С. 713-757.

185. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. H. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J. G. Laffey, J. F. Boylan, D. C. H. Cheng // *Anesthesiology*. – 2002. – Т. 97. – № 1. – С. 215-252.
186. Lau D. Costs and consequences of acute kidney injury after cardiac surgery: A cohort study / D. Lau [и др.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2021. – Т. 162. – № 3. – С. 880-887.
187. Le Gall J. R. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study / J. R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier // *JAMA*. – 1993. – Т. 270. – № 24. – С. 2957-2963.
188. Liebold A. Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization / A. Liebold [и др.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2006. – Т. 131. – № 2. – С. 268-276.
189. Liebold A. Minimized extracorporeal circulation in non-coronary surgery / A. Liebold, G. Albrecht // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Т. 11. – № Suppl 10. – С. S1498-S1506.
190. Likosky D. S. Is Conventional Bypass for Coronary Artery Bypass Graft Surgery a Misnomer? / D. S. Likosky [и др.] // *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. – 2018. – Т. 50. – № 4. – С. 225-230.
191. Madhavan S. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts / S. Madhavan [и др.] // *The Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Т. 59. – № 2. – С. 274-281.
192. Maesen B. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms / B. Maesen [и др.] // *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*. – 2012. – Т. 14. – № 2. – С. 159-174.
193. Matsumoto K. Ultra fast-track anesthesia with operating room extubation in a patient undergoing OPCABG by combination of propofol-remifentanyl-dexmedetomidine / K. Matsumoto, W. Yanagita, S. Miki // *Masui. The Japanese Journal of Anesthesiology*. – 2008. – Т. 57. – № 2. – С. 206-208.

194. Mazzei V. Prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery / V. Mazzei [и др.] // *Circulation*. – 2007. – Т. 116. – № 16. – С. 1761-1767.

195. McCarthy C. Perioperative care in cardiac surgery / C. McCarthy [и др.] // *Minerva Anestesiologica*. – 2021. – Т. 87. – № 5. – С. 591-603.

196. Menkis A. H. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011 / A. H. Menkis [и др.] // *Innovations (Philadelphia, Pa.)*. – 2012. – Т. 7. – № 4. – С. 229-241.

197. Millar J. E. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology / J. E. Millar [и др.] // *Critical Care (London, England)*. – 2016. – Т. 20. – № 1. – С. 387.

198. Mulholland J. W. Preventing the loss of safety margins with miniaturized cardiopulmonary bypass / J. W. Mulholland, J. R. Anderson // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Т. 82. – № 5. – С. 1952-1953.

199. Murphy G. J. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery / G. J. Murphy [и др.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Т. 372. – № 11. – С. 997-1008.

200. Myers G. J., Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass / G. J. Myers, J. Wegner // *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. – 2017. – Т. 49. – № 3. – С. 174-181.

201. Nakahira A. Cardiotomy suction, but not open venous reservoirs, activates coagulofibrinolysis in coronary artery surgery / A. Nakahira [и др.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Т. 141. – № 5. – С. 1289-1297.

202. Nangaku M. Hypoxia and the HIF system in kidney disease / M. Nangaku, K.-U. Eckardt // *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. – 2007. – Т. 85. – № 12. – С. 1325-1330.

203. Nashef S. A. M. EuroSCORE II / S. A. M. Nashef [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Т. 41. – № 4. – С. 734-745.

204. Nguyen B. A. V. Metabolic derangement and cardiac injury early after reperfusion following intermittent cross-clamp fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery using conventional or miniaturized cardiopulmonary bypass / B. A. V. Nguyen [и др.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2014. – Т. 395. – № 1-2. – С. 167-175.

205. Nilsson J. A randomized study of coronary artery bypass surgery performed with the Resting Heart™ System utilizing a low vs a standard dosage of heparin / J. Nilsson [и др.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2012. – Т. 15. – № 5. – С. 834-839.

206. Nollert G. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins / G. Nollert [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Т. 80. – № 6. – С. 2326-2332.

207. Pagano D. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery / D. Pagano [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2018. – Т. 53. – № 1. – С. 79-111.

208. Panday G. F. V. Minimal extracorporeal circulation and off-pump compared to conventional cardiopulmonary bypass in coronary surgery / G. F. V. Panday [и др.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2009. – Т. 9. – № 5. – С. 832-836.

209. Permanyer E. Mini-extracorporeal circulation surgery produces less inflammation than off-pump coronary surgery / E. Permanyer [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2020. – Т. 57. – № 3. – С. 496-503.

210. Perthel M. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical

perspective / M. Perthel [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Т. 31. – № 6. – С. 1070-1075.

211. Phan K. How firm is the evidence for miniaturized extracorporeal circulation versus conventional cardiopulmonary bypass for coronary revascularization? A trial sequential analysis / K. Phan, S. Phan, T. D. Yan // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Т. 201. – С. 422-423.

212. Pickering J. W. Early kinetic profiles of troponin I and T measured by high-sensitivity assays in patients with myocardial infarction / J. W. Pickering [и др.] // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2020. – Т. 505. – С. 15-25.

213. Prasser C. Effect of a miniaturized extracorporeal circulation (MECC System) on liver function / C. Prasser [и др.] // *Perfusion*. – 2007. – Т. 22. – № 4. – С. 245-250.

214. Provaznik Z. Conventional or minimized cardiopulmonary bypass support during coronary artery bypass grafting? - An analysis by means of perfusion and body mass index / Z. Provaznik [и др.] // *Artificial Organs*. – 2019. – Т. 43. – Conventional or minimized cardiopulmonary bypass support during coronary artery bypass grafting? – № 6. – С. 542-550.

215. Puehler T. Minimal extracorporeal circulation: an alternative for on-pump and off-pump coronary revascularization / T. Puehler [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Т. 87. – № 3. – С. 766-772.

216. Puehler T. Minimized extracorporeal circulation in coronary artery bypass surgery is equivalent to standard extracorporeal circulation in patients with reduced left ventricular function / T. Puehler [и др.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 204-209.

217. Ranucci M. Hemodilution on cardiopulmonary bypass as a determinant of early postoperative hyperlactatemia / M. Ranucci [и др.] // *PloS One*. – 2015. – Т. 10. – № 5. – С. e0126939.

218. Ranucci M. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes / M. Ranucci [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2017. – Vol. 31. – № 5. – С. 1588-1594.

219. Ranucci M. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies / M. Ranucci, E. Baryshnikova // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Т. 11. – № Suppl 10. – С. S1480-S1488.

220. Reents W. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting and Stroke-Exploratory Analysis of the GOPCABE Trial and Methodological Considerations / W. Reents [и др.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2018. – Т. 66. – № 6. – С. 464-469.

221. Remadi J. P. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass / J. P. Remadi [и др.] // *American Heart Journal*. – 2006. – Т. 151. – № 1. – С. 198.

222. Rice T. W. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS / T. W. Rice [и др.] // *Chest*. – 2007. – Т. 132. – № 2. – С. 410-417.

223. Ried M. Emergency coronary artery bypass grafting using minimized versus standard extracorporeal circulation - a propensity score analysis / M. Ried [и др.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2013. – Т. 8. – № 8. – С. 59.

224. Rimpiläinen R. Minimized cardiopulmonary bypass reduces retinal microembolization: a randomized clinical study using fluorescein angiography / R. Rimpiläinen [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2011. – Т. 91. – № 1. – С. 16-22.

225. Rufa M. A retrospective comparative study of minimally invasive extracorporeal circulation versus conventional extracorporeal circulation in emergency coronary artery bypass surgery patients: a single surgeon analysis / M. Rufa [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 102-107.

226. Saha S. Minimally invasive versus conventional extracorporeal circulation circuits in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a propensity-matched analysis / S. Saha [и др.] // *Perfusion*. – 2019. – Т. 34. – № 7. – С. 590-597.

227. Sardu C. Effects of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors (SGLT2-I) in Patients With Ischemic Heart Disease (IHD) Treated by Coronary Artery Bypass Grafting via MiECC: Inflammatory Burden, and Clinical Outcomes at 5 Years of Follow-Up / C. Sardu [и др.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – № 12. – С. 777083.

228. Schwenk W. What is «Fast-track»-surgery? / W. Schwenk, J. M. Müller // *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*. – 2005. – Т. 130. – № 10. – С. 536-540.

229. Serraino G. F. Risk factors for acute kidney injury and mortality in high risk patients undergoing cardiac surgery / G. F. Serraino [и др.] // *PloS One*. – 2021. – Т. 16. – № 5. – С. e0252209.

230. Siepe M. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium / M. Siepe [и др.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2011. – Т. 40. – № 1. – С. 200-207.

231. Skrabal C. A. Minimizing cardiopulmonary bypass attenuates myocardial damage after cardiac surgery / C. A. Skrabal, G. Steinhoff, A. Liebold // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 2007. – Т. 53. – № 1. – С. 32-35.

232. Somer F. de O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management? / F. de Somer [и др.] // *Critical Care (London, England)*. – 2011. – Т. 15. – № 4. – С. R192.

233. Starinieri P. A comparison between minimized extracorporeal circuits and conventional extracorporeal circuits in patients undergoing aortic valve surgery:

is «minimally invasive extracorporeal circulation» just low prime or closed loop perfusion? / P. Starinieri [и др.] // *Perfusion*. – 2017. – Т. 32. – № 5. – С. 403-408.

234. Subramaniam K. Predictors of operating room extubation in adult cardiac surgery / K. Subramaniam [и др.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – Т. 154. – № 5. – С. 1656-1665.e2.

235. Sullivan B. L. Con: early extubation in the operating room following cardiac surgery / B. L. Sullivan // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2012. – Т. 16. – Con. – № 4. – С. 187-189.

236. Sun Y. What we have learned about minimized extracorporeal circulation versus conventional extracorporeal circulation: an updated meta-analysis / Y. Sun [и др.] // *The International Journal of Artificial Organs*. – 2015. – Т. 38. – № 8. – С. 444-453.

237. Thygesen K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen [и др.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Т. 72. – № 18. – С. 2231-2264.

238. Trapp C. Retrograde Autologous Priming as a Safe and Easy Method to Reduce Hemodilution and Transfusion Requirements during Cardiac Surgery / C. Trapp [и др.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2015. – Т. 63. – № 7. – С. 628-634.

239. Vaislic C. Totally minimized extracorporeal circulation: an important benefit for coronary artery bypass grafting in Jehovah's witnesses / C. Vaislic [и др.] // *The Heart Surgery Forum*. – 2003. – Т. 6. – № 5. – С. 307-310.

240. Vedel A. G. High-target versus low-target blood pressure management during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral injury in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial / A. G. Vedel [и др.] // *Circulation*. – 2018. – Т. 137. – № 17. – С. 1770-1780.

241. Wang C. A Meta-Analysis of Miniaturized Versus Conventional Extracorporeal Circulation in Valve Surgery / C. Wang [и др.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. – Т. 102. – № 6. – С. 2099-2108.

242. Wang Y.-C., Huang C.-H., Tu Y.-K. Effects of Positive Airway Pressure and Mechanical Ventilation of the Lungs During Cardiopulmonary Bypass on Pulmonary Adverse Events After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.-C. Wang, C.-H. Huang, Y.-K. Tu // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2018. – Т. 32. – № 2. – С. 748-759.

243. Westerberg M. Coronary surgery without cardiotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response // The Annals of Thoracic Surgery. – 2004. – Т. 78. – № 1. – С. 54-59.

244. Wiesenack C. Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome / C. Wiesenack [и др.] // Artificial Organs. – 2004. – Т. 28. – № 12. – С. 1082-1088.

245. Winkler B. Minimally invasive extracorporeal circulation: excellent outcome and life expectancy after coronary artery bypass grafting surgery / B. Winkler [и др.] // Swiss Medical Weekly. – 2017. – Minimally invasive extracorporeal circulation. – № 147. – С. w14474.

246. Woldendorp K. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis / K. Woldendorp [и др.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2021. – Т. 112. – Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. – № 6. – С. 2084-2093.

247. Wu Q. Correlation between acute degradation of the endothelial glycocalyx and microcirculation dysfunction during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery / Q. Wu [и др.] // Microvascular Research. – 2019. – Т. 124. – С. 37-42.

248. Yilmaz A. Combined coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement with minimal extracorporeal closed circuit circulation versus standard cardiopulmonary bypass / A. Yilmaz [и др.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2010. – Т. 11. – № 6. – С. 754-757.

249. Yoon S. Relationship between blood pressure stability and mortality in cardiac surgery patients: retrospective cohort study / S. Yoon [и др.] // Journal of Clinical Monitoring and Computing. – 2021. – Т. 35. – № 4. – С. 931-942.

250. Yuruk K. The effects of conventional extracorporeal circulation versus miniaturized extracorporeal circulation on microcirculation during cardiopulmonary bypass-assisted coronary artery bypass graft surgery / K. Yuruk [и др.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2012. – Т. 15. – № 3. – С. 364-370.

251. Zangrillo A. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies / A. Zangrillo [и др.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2010. – Т. 139. – № 5. – С. 1162-1169.