



Оригинальная статья

Сравнение эффективности кровяной кардиоплегии по del Nido и фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии в защите миокарда при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни: проспективное рандомизированное исследование

Лазарьков П.В.^{1,2} • Орехова Е.Н.¹ • Хлынова О.В.¹

Обоснование. Выбор стратегии защиты миокарда при операциях с использованием искусственного кровообращения и остановки сердца у детей не регламентирован клиническими рекомендациями в связи с недостаточностью данных, полученных в ходе клинических исследований. Нерешенным остается и вопрос методов оценки миокардиального повреждения.

Цель – оценить частоту и особенности развития синдрома интраоперационного миокардиального повреждения у детей первого года жизни с дефектом межжелудочковой перегородки в зависимости от кардиоплегической стратегии.

Материал и методы. В рамках одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования сравнивались две стратегии кардиоплегии при хирургическом закрытии дефекта межжелудочковой перегородки у детей в возрасте от 1 до 12 месяцев: кровяная кардиоплегия по del Nido ($n = 102$) и фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия раствором Кустодиол ($n = 102$). В качестве первичной конечной точки использовали повышение концентрации в плазме крови высокочувствительного тропонина I через 6 часов после операции более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 24 часа. Вторичная комбинированная конечная точка – верификация миокардиального повреждения: стойкое повышение уровня тропонина I более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 6 и 24 часа

и сопровождающееся появлением патологических зубцов Q, остро возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, изменения конечной части желудочкового комплекса на электрокардиограмме в виде элевации сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях, снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) при эхокардиографии на 50% от исходного значения через 6 часов после операции.

Результаты. У 53 из 204 (26%) пациентов повышение тропонина I сохранялось через сутки после операции, сопровождалось изменениями на электрокардиограмме, изменениями параметров продольной механики левого желудочка и в ряде случаев требовало большей инотропной поддержки. К концу первых послеоперационных суток параметр GLS показал более негативную динамику в группе «Кустодиол» по сравнению с группой “del Nido” (Me [Q1; Q3]: -10 [-14,1; -6,27] против -14,8 [-16,5; -10]%; $p < 0,0001$), как и скорость деформации (GSR) миокарда левого желудочка (-0,71 [-0,9; -0,52] с⁻¹ в группе “del Nido” и -0,57 [-0,760; -0,44] с⁻¹ в группе «Кустодиол»; $p = 0,0049$). Первичной конечной точки исследования достигли 21 (20,6%) пациент в группе “del Nido” и 55 (53,9%) пациентов в группе «Кустодиол» ($p = 0,032$), комбинированной конечной точки – 19 (18,6%) и 34 (33,3%) пациента соответственно ($p = 0,049$, $\chi^2 = 3,875$, DF = 1, $\phi = 0,191$).

Заключение. Использование кровяной кардиоплегии по del Nido по сравнению с фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегией (Кустодиол) имеет преимущества в отношении профилактики интраоперационного миокардиального повреждения и минимизации степени его тяжести. При оценке миокардиального повреждения наряду с повышением уровня тропонина I информативны такие эхокардиографические показатели, как GLS и GSR.

Ключевые слова: кровяная кардиоплегия по del Nido, фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия, Кустодиол, миокардиальное повреждение, дефект межжелудочковой перегородки, тропонин I, глобальная продольная деформация левого желудочка, дети

Для цитирования: Лазарьков ПВ, Орехова ЕН, Хлынова ОВ. Сравнение эффективности кровяной кардиоплегии по del Nido и фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии в защите миокарда при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни: проспективное рандомизированное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):1–9. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-001.

Поступила 09.01.2024; доработана 14.02.2024; принята к публикации 20.02.2024; опубликована онлайн 27.02.2024



Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – самый распространенный врожденный порок сердца, нуждающийся в хирургическом лечении. Для закрытия ДМЖП часто требуется применение искусственного кровообращения и остановки сердца, поэтому обеспечение адекватной защиты миокарда во время операции – значимый фактор, влияющий как на непосредственные, так и на отдаленные результаты коррекции порока [1–4].

Выбор стратегии защиты миокарда при операциях с использованием искусственного кровообращения и остановки сердца у детей не регламентирован клиническими рекомендациями в связи с недостаточностью данных, полученных в ходе клинических исследований.

Несмотря на постоянный поиск новых методик интраоперационной защиты миокарда и усовершенствование имеющихся, использование любого из вариантов кардиopleгии сопряжено с повышением кардиоспецифических ферментов и развитием миокардиальной дисфункции разной степени [5]. В литературе критериями оценки эффективности кардиopleгических стратегий служат в основном динамика биохимических маркеров миокардиального повреждения, длительность пребывания в отделениях реанимации и потребность в инотропной поддержке. При этом отсутствуют данные о связи повышения тропонина с электрокардиографической (ЭКГ) и эхокардиографической (ЭхоКГ) динамикой как проявлением миокардиального повреждения [6–11].

Цель нашего исследования – оценить частоту и особенности интраоперационного миокардиального повреждения у детей первого года жизни с ДМЖП в зависимости от кардиopleгической стратегии.

Материал и методы

На базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России (г. Пермь) проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с оценкой эффективности интраоперационной миокардиальной протекции у детей первого года жизни с перимембранозным ДМЖП при применении препарата Кустодиол и тепловой кровяной кардиopleгии по del Nido. Протокол научной работы и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 3 от 10.02.2015). Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от законных представителей пациентов.

Лазарьков Петр Владимирович – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета; врач сердечно-сосудистый хирург²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7165-9134>

✉ 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация.
E-mail: pvlazarkov@gmail.com

Орехова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-8771>. E-mail: ekaterinaorehova@rambler.ru

Хлынова Ольга Витальевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Критерии включения: дети в возрасте от 1 до 12 месяцев; первичная радикальная коррекция изолированного перимембранозного нерестриктивного ДМЖП с соотношением легочного к системному кровотоку (Qp/Qs) более 1,5/1; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону более 55%; уровень высокочувствительного тропонина I (hs-TnI) $\leq 0,034$ нг/мл; отсутствие изменений на ЭКГ, характерных для ишемии миокарда; отсутствие сопутствующей патологии и генетически детерминированных синдромов; информированное согласие на участие в исследовании, полученное от законных представителей пациентов.

Критерии невключения: предшествующий паллиативный этап коррекции (суживание легочной артерии); другие врожденные пороки сердца, регистрация аортальной или трикуспидальной регургитации более I степени; масса тела при рождении менее 2 кг; преждевременные роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 полных недель; отсутствие согласия законных представителей несовершеннолетнего на участие в исследовании.

В процессе работы мы оценивали первичную конечную точку – повышение уровня тропонина I (hs-TnI) через 6 часов после операции более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 24 часа [1, 12], и вторичную комбинированную конечную точку – верификацию синдрома миокардиального повреждения. Критериями синдрома миокардиального повреждения считались следующие показатели: стойкое повышение уровня тропонина I более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 6 и 24 часа и сопровождающееся появлением патологических зубцов Q, остро возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ в виде элевации сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях, снижение при ЭхоКГ глобальной продольной деформации (англ. global longitudinal strain, GLS) ЛЖ на 50% от исходного значения через 6 часов после операции [8–11].

В период с 2015 по 2022 г. в отделение кардиохирургии № 4 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России было госпитализировано 323 пациента с диагнозом ДМЖП для хирургической коррекции порока. Из данной когорты пациентов согласно критериям включения и невключения в исследование были отобраны 204 пациента, которые последовательно с проведением рандомизации включались в группы наблюдения в зависимости от предлагаемого варианта интраоперационной миокардиальной протекции.

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России (г. Пермь); 614013, Пермский край, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35, Российская Федерация



Рандомизация проводилась на основе метода генерации случайных цифр с использованием сервера <https://randomizer.org/>; были сформированы две случайные выборки, участникам исследования присваивался порядковый номер с последующим распределением в одну из двух случайно сгенерированных групп. В 1-ю группу вошли 102 пациента, у которых во время операции применялась тепловая кровяная кардиоплегия по del Nido [13], во 2-ю группу – 102 пациента, у которых в качестве метода защиты миокарда в период искусственной остановки сердца использовали фармакохолодовую кардиоплегию официальным раствором Кустодиол. Данный препарат представляет собой одно из стандартных решений для обеспечения интраоперационной защиты миокарда, активно используется в клинической практике, имеет регистрационное удостоверение в России (рег. № : П N014656/01 от 21.07.2008; дата переоформления: 30.06.2020; владелец рег. удостоверения Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Германия) [1, 14, 15]. Введение раствора Кустодиол осуществляли антеградно через специальную канюлю после наложения зажима на аорту, кардиоплегию проводили в соответствии с официальной инструкцией по применению препарата и общепризнанными методиками [16]. В случае метода по del Nido однократную дозу кардиоплегического раствора из расчета 30 мл на 1 кг массы тела пациента вводили под контролем давления 40 мм рт. ст. Характеристики и состав кардиоплегии, использованной в нашем исследовании, представлены в табл. 1.

Плазменный уровень тропонина I определяли высокочувствительным методом с использованием реагентов и калибраторов Troponin I ES (TN-I ES, VITROS) на иммунохимическом анализаторе

VITROS ECiQ Immunodiagnostic System до операции, через 6 часов, 24 часа и на 10-е сутки после операции. Диагностический диапазон hs-TpI – 0,034–0,120 нг/мл.

Всем пациентам проводили регистрацию ЭКГ в 12 отведениях до операции, через 6, 24 часа и на 10-е сутки после операции. Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли с применением ультразвукового сканера ACUSON SC2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, США) и секторного датчика 10V4 (4–10 МГц) с оценкой всех конвенциональных показателей. ФВ ЛЖ рассчитывали биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) до операции, через 6, 24 часа и на 10-е сутки после операции [17].

Всем детям с ДМЖП была выполнена первичная радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца [18]. После срединной стернотомии выполнялась канюляция аорты и полых вен. Для защиты миокарда и остановки сердца использовались два типа растворов (в 1-й группе – кровяная тепловая кардиоплегия по del Nido, во 2-й – официальный раствор Кустодиол). Закрытие дефекта осуществлялось трансатриальным доступом заплатой из ксеноперикарда. После восстановления сердечной деятельности и отлучения от искусственного кровообращения всем пациентам проводилась модифицированная ультрафильтрация. В случае необходимости использовалась кардиотоническая поддержка. Инотропную поддержку оценивали путем расчета вазоактивного инотропного индекса по формуле: инотропный индекс + (100 × норэпинефрин (мкг/кг/мин)) + (10 × милринон (мкг/кг/мин)), где инотропный индекс =

Таблица 1. Компоненты кардиоплегии

Кардиоплегия по del Nido		Кардиоплегия раствором Кустодиол (1 литр)	
компонент	объем	компонент	объем
Базовый раствор Плазмалит А, мл	1000	L-гистидин, г	27,9289
Калия хлорид, мэкв/л	2	L-гистидина хлорид моногидрат, г	3,7733
Гидрокарбонат натрия, мл	13	L-триптофан, мг	408,5
20% маннитол, мл	16,3	Калия хлорид, мг	671
50% магния сульфат, мл	4	Кальция хлорида дигидрат, мг	2,2
2% лидокаин, мл	6,5	Калия кетоглутарат, мг	184,2
Кардиоплегия: соотношение кристаллоида и крови	4:1	Магния хлорида гексагидрат, мг	813,2
		Маннитол, г	5,4651
		Натрия хлорид, мг	876,6



Таблица 2. Характеристика пациентов

Признак	Группа "del Nido" (Z = 102)	Группа «Кустодиол» (Z = 102)	Значение p
Возраст, мес.	5 [4; 8]	5 [3; 7]	0,286
Масса тела, кг	6 [5; 7,2]	5,95 [5; 7]	0,233
Площадь поверхности тела, м ²	0,32 [0,28; 0,36]	0,32 [0,29; 0,35]	0,928
Пол, м/д, абс. (%)	61 (59,8) / 41 (40,2)	55 (53,9) / 47 (46,1)	0,398* ($\chi^2 = 0,716$, DF = 1, $\phi = 0,059$)
ФК СН по модифицированной шкале Росса, абс. (%)			
I	9 (8,8)	7 (6,9)	0,354*
II	58 (56,9)	68 (66,7)	($\chi^2 = 2,076$, DF = 2)
III	35 (34,3)	27 (26,5)	
ЧСС, уд/мин	133 [128; 135]	133 [128; 143]	0,253
Размер ДМЖП, мм	9 [8; 10]	9 [7,9; 10]	0,729
Пиковый градиент давления на ДМЖП, мм рт. ст.	20 [15; 24]	19 [13; 22]	0,164
Qp/Qs	3 [2,9; 3,2]	3 [2,4; 3,7]	0,234
hs-TnI до операции, нг/мл	0,03 [0,025; 0,04]	0,03 [0,018; 0,06]	0,715
ФВ ЛЖ (метод Симпсона), %	67 [61; 69]	66 [61; 69]	0,877
GLS ЛЖ (референсные значения: -25 ± 7), %	-16,5 [-17,6; -11,4]	-14,1 [-17,6; -11,4]	0,152
GSR ЛЖ (референсные значения: $-1,9 \pm 0,7$), с ⁻¹	-0,83 [-1; -0,63]	-0,81 [-1; -0,61]	0,782
Время ИК, мин	43,5 [37; 52]	43 [38; 50]	0,781
Время зажима аорты, мин	23 [20; 32]	25 [22; 32]	0,296
ИВЛ, ч	19 [10; 27]	20 [9; 28]	0,798
Дни в стационаре	14 [11; 18]	15 [11; 19]	0,433
Дни в реанимации	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,753
hs-TnI через 6 ч после операции, нг/мл	5,83 [4,65; 6,69]	7,01 [5,99; 7,7]	< 0,0001
hs-TnI на 1-е сутки после операции, нг/мл	4,85 [3,1; 5,73]	4,27 [4,03; 5,74]	0,401
hs-TnI на 10-е сутки после операции, нг/мл	0,18 [0,11; 0,23]	0,18 [0,15; 0,34]	0,172
ФВ ЛЖ (метод Симпсона) через 6 ч после операции, %	54 [45; 60]	55 [45; 60]	0,725
ФВ ЛЖ на 1-е сутки после операции, %	48 [40; 55]	46,5 [38; 55]	0,708
ФВ ЛЖ на 10-е сутки после операции, %	52 [44; 58]	53 [46; 58]	0,431
GLS ЛЖ через 6 ч после операции, %	-3,5 [-8; -2,5]	-3,5 [-6; -2,5]	0,797
GLS ЛЖ на 1-е сутки после операции, %	-14,8 [-16,5; -10]	-10 [-14,1; -6,27]	< 0,0001
GLS ЛЖ на 10-е сутки после операции, %	-16,5 [-18,3; -12,9]	-14,3 [-16,8; -12,9]	0,006
GSR ЛЖ через 6 ч после операции, с ⁻¹	-0,44 [-1; -0,3]	-0,44 [-0,9; -0,3]	0,784
GSR ЛЖ на 1-е сутки после операции, с ⁻¹	-0,71 [-0,9; -0,52]	-0,57 [-0,76; -0,44]	0,0049
GSR ЛЖ на 10-е сутки после операции, с ⁻¹	-0,85 [-0,98; -0,7]	-0,81 [-1,1; -0,67]	0,813
Вазоактивный инотропный индекс	3 [3; 3,7]	4 [3; 9,01]	< 0,0001
Снижение GLS ЛЖ через 6 ч после операции на 50% от исходного значения, абс. (%)	77 (75,5)	78 (76,5)	0,87* ($\chi^2 = 0,027$, DF = 1, $\phi = 0,011$)
Ишемические изменения по ЭКГ (в виде подъема сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях), абс. (%)	55 (53,9)	61 (59,8)	0,39* ($\chi^2 = 0,716$, DF = 1, $\phi = 0,059$)

GLS (англ. global longitudinal strain) – глобальная продольная деформация, GSR (англ. global strain rate) – скорость глобальной продольной деформации, hs-TnI – высокочувствительный тропонин I в плазме крови, Qp/Qs – соотношение легочного кровотока к системному по интегралу линейной скорости кровотока, д – девочка, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИК – искусственное кровообращение, ЛЖ – левый желудочек, м – мальчик, СН – сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс сердечной недостаточности, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиография

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3]) либо в виде абсолютных и относительных частот

* Критерий χ^2 Пирсона



добутамин (мкг/кг/мин) + допамин (мкг/кг/мин) + эпинефрин (мкг/кг/мин) [19].

Статистический анализ. Для статистической оценки результатов использовали пакеты Statistica 13.5 и MedCalc v.20.011. Количественные переменные представлены медианой (Me), 1-м и 3-м квартилями [Q1; Q3]. Качественные переменные отражены в виде количества наблюдаемого признака и процентов. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При сравнении измерений по количественным показателям для оценки статистической значимости различий применяли Т-критерий для парных выборок. При распределении, отличном от нормального, для сравнения использовали критерий Манна – Уитни. Оценку различий в качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Проведен дисперсионный анализ повторных измерений для оценки значимости изменения признака. Критерий внутри-субъектных эффектов оценивали коэффициентом вариации Гринхауза – Гайссера. Различия между исходно изучаемыми параметрами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ клинико-демографических данных пациентов в исследуемых группах до операции не выявил статистически значимых различий по возрасту, полу, массе тела, площади поверхности тела (табл. 2). Не различались группы и по классам сердечной недостаточности, оцененным по модифицированной шкале Росса. Плазменная концентрация тропонина I до операции была в референсном диапазоне в обеих группах. Анализ данных ЭхоКГ до операции показал отсутствие статистически значимых различий между группами по показателям ФВ ЛЖ, параметрам продольной механики ЛЖ; скорости продольной деформации, размеру ДМЖП, значениям пикового градиента давления на дефекте и соотношению Qr/Qs. Группы не различались по длительности искусственного кровообращения ($p = 0,78$), времени зажима аорты (ишемии миокарда; $p = 0,29$), продолжительности искусственной вентиляции легких ($p = 0,79$), а также срокам послеоперационного пребывания в палате реанимации ($p = 0,75$), как и продолжительности госпитализации ($p = 0,43$). Летальных исходов зарегистрировано не было.

Оценка динамики уровня тропонина I показала статистически значимые межгрупповые различия (сумма квадратов 19,16, DF = 1, средний квадрат 19,16, F-критерий 6,94; $p = 0,009$; см. табл. 2, рис. 1). Через 6 часов после операции концентрация тропонина I в плазме крови была повышена у всех

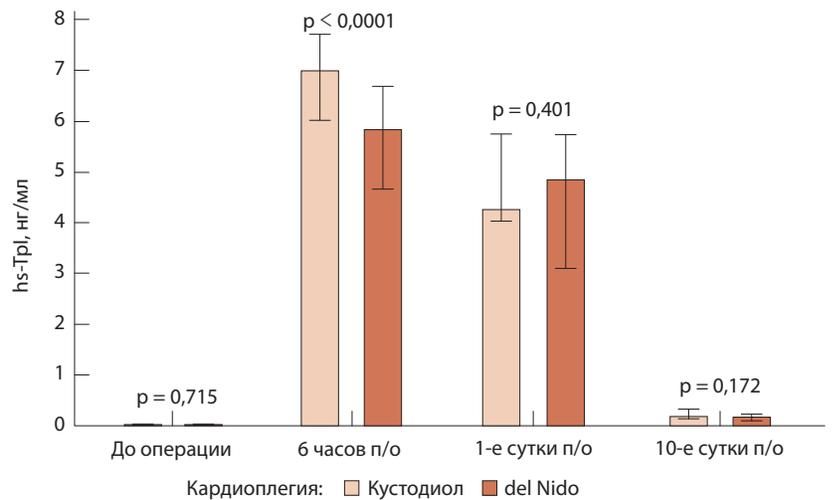


Рис. 1. Динамика плазменной концентрации высокочувствительного тропонина I (hs-TpI). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; п/о – после операции

пациентов в обеих группах, но в группе «Кустодиол» это повышение существенно превышало таковое у пациентов группы «del Nido» (7,01 [5,99; 7,7] против 5,83 [4,65; 6,69] нг/мл; $p < 0,0001$). В группе «del Nido» через 6 часов после операции 21 пациент имел повышение уровня тропонина I в 10 раз больше верхней границы нормы, сохраняющееся через 24 часа, тогда как в группе «Кустодиол» таких пациентов было 55. Таким образом, первичной конечной точки исследования достигли 20,6% (21/102) и 53,9% (55/102) пациентов в группах «del Nido» и «Кустодиол» соответственно ($p < 0,001$, $\chi^2 = 24,123$, DF = 1, $\phi = 0,325$). При последующей оценке концентрация тропонина I снижалась у всех пациентов без статистически значимых различий между группами.

По величине показателя ФВ ЛЖ различий между группами выявлено не было ни через 6 часов после операции ($p = 0,72$), ни через сутки ($p = 0,47$), ни через 10 дней ($p = 0,43$). Однако послеоперационная динамика продольной деформации ЛЖ продемонстрировала статистически значимую межгрупповую разницу через сутки после операции (сумма квадратов 364,028, DF = 1, средний квадрат 364,028, F = 10,43; $p < 0,001$). К концу первых послеоперационных суток показатель GLS имел более негативную динамику в группе «Кустодиол» по сравнению с таковой в группе «del Nido» (-10 [-14,1; -6,27] против -14,8 [-16,5; -10]%; $p < 0,0001$). К 10-м послеоперационным суткам имелась тенденция улучшения GLS в обеих группах наблюдения, но в группе «del Nido» его значения были статистически значимо выше ($p = 0,006$) (рис. 2). Показатель GSR в дисперсионном анализе не различался между группами сравнения (сумма квадратов 0,0982, DF = 1, средний

квадрат 0,0982, F-критерий 0,51; $p = 0,47$), но при этом межгрупповые различия по данному показателю к концу первых послеоперационных суток оказались статистически значимыми ($-0,71 [-0,9; -0,52]$ с⁻¹ в группе “del Nido” и $-0,57 [-0,760; -0,44]$ с⁻¹ в группе «Кустодиол»; $p = 0,0049$) (см. табл. 1).

Ни у одного пациента в обеих группах наблюдения не было выявлено патологического зубца Q на ЭКГ или впервые возникшей полной блокады левой ножки пучка Гиса в послеоперационном периоде. Однако изменения конечной части желудочкового комплекса (в виде элевации сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях) наблюдались после операции у 55 (53,9%) пациентов из группы “del Nido” и у 61 (59,8%) пациента в группе «Кустодиол» ($p = 0,39$). При этом выявлена прямая корреляция уровня тропонина I с регистрацией изменений на ЭКГ ишемического характера: “del Nido” – Z-статистика -12,54, двусторонняя вероятность $p < 0,0001$, доверительный интервал 4,83–5,45, и «Кустодиол» – Z-статистика -12,57, двусторонняя вероятность $p < 0,0001$, доверительный интервал 5,99–6,1. Следует отметить, что пациентам группы «Кустодиол» требовалась большая инотропная поддержка в послеоперационном периоде, чем больным в группе “del Nido” (вазоактивный инотропный индекс в группе “del Nido” был 3 [3; 3,7], в группе «Кустодиол» – 4 [3; 9,01]; $p < 0,0001$).

Комбинированной конечной точки в группе «Кустодиол» достигли 34 (33,3%) пациента против 19 (18,6%) в группе “del Nido” ($p = 0,0169$, $\chi^2 = 5,707$, DF = 1, $\phi = 0,165$).

Обсуждение

В нашем исследовании проведено сравнение двух наиболее часто используемых кардиоплегических стратегий у детей с хирургической коррекцией ДМЖП: применение официального раствора Кустодиол и кровяной кардиopleгии по del Nido. В группе пациентов, которым применяли кардиopleгию по del Nido, отмечалось меньшее повышение плазменной концентрации высокочувствительного тропонина I после операции, сопровождавшееся изменениями конечной части желудочкового комплекса, а также меньше снижались показатели продольной механики ЛЖ; им требовалась менее интенсивная инотропная поддержка, чем пациентам, для интраоперационной защиты миокарда которых использовали раствор Кустодиол.

Одним из наиболее важных методов защиты миокарда во время операций в условиях искусственного кровообращения признана кардиopleгия – не прямое или прямое введение кардиоплегического

раствора в коронарные артерии для остановки сердца и уменьшения повреждения миокарда [20]. Однако у детей после кардиохирургических вмешательств по-прежнему регистрируют повреждение миокарда независимо от выбранного метода миокардиальной защиты, что может влиять на конечный результат выполненной коррекции порока [21]. В мировой и отечественной литературе имеются лишь единичные данные, полученные в ходе крупных рандомизированных исследований, сравнивающих различные кардиоплегические стратегии для данной когорты пациентов [1]. Более того, в опубликованных работах представлены небольшие группы сравнения, несбалансированные по классам хирургической сложности и разновидностям врожденных пороков сердца. Таким образом, сегодня все еще нет единого мнения об оптимальной кардиоплегической стратегии [12, 22].

Среди часто регистрируемых лабораторных маркеров некроза миокарда после открытого кардиохирургического вмешательства, ассоциированных не только с нарушением функции миокарда, но и с негативным прогнозом, выделяют повышение кардиоспецифичных ферментов [23]. Для оценки периоперационного миокардиального повреждения, в том числе у детей, используется динамическая оценка величины тропонина I [7]. Однако, в отличие от взрослой популяции, отсутствуют клинические рекомендации, определяющие прогностическую значимость концентраций тропонина I у детей после хирургической коррекции пороков. В исследовании J.A. Su и соавт. обнаружено, что через 8 часов после операции по коррекции врожденных пороков сердца у детей в возрасте до 1 года был повышен уровень тропонина I у 93% пациентов, но только в 14% случаев наблюдался рост или сохранение повышенных значений данного показателя через 8 часов после операции. И именно у них в 46% случаев (почти у каждого второго) наблюдались различные послеоперационные гипоперфузионные повреждения, синдром низкого сердечного выброса, инсульт, острое повреждение почек, потребовавшее перитонеального диализа, панкреатит. Тем не менее авторам не удалось обнаружить значимого порогового значения тропонина I, которое предсказывало бы гипоперфузионное повреждение в любой из проанализированных моментов времени. При этом уровень тропонина 8,44 нг/мл через 12 часов после операции оказался единственным показателем, в отношении которого наблюдалась тенденция к прогностической значимости ($p = 0,1$, AUC 0,53) [7].

В нашем исследовании у пациентов обеих групп во всех случаях отмечалось повышение

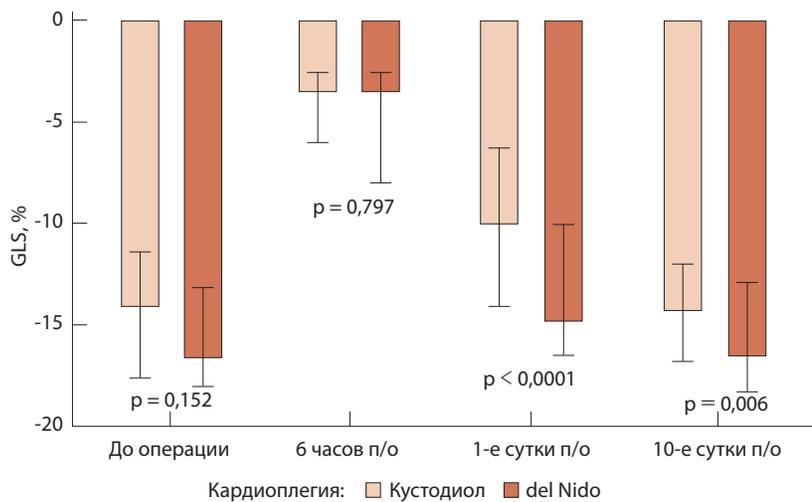


Рис. 2. Динамика глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; п/о – после операции

тропонина I, определенного высокочувствительным методом, через 6 часов после операции, но только у 53 (25,98%) пациентов это повышение сохранялось через сутки после операции, сопровождалось изменениями на ЭКГ, изменениями параметров продольной механики ЛЖ и в ряде случаев требовало большей инотропной поддержки. Это дает основания в данной клинической ситуации говорить именно о синдроме миокардиального повреждения, а не только о транзитном повышении маркеров некроза миокарда, что может быть связано с большим количеством периоперационных факторов, таких как непосредственное хирургическое воздействие на миокард в виде наложения швов для фиксации заплаты, выполнения атриотомии для обеспечения доступа к дефекту, эффектов, связанных с использованием искусственного кровообращения [7].

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы / References

- Drury NE, Yim I, Patel AJ, Oswald NK, Chong CR, Stickley J, Jones TJ. Cardioplegia in paediatric cardiac surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(1):144–150. doi: 10.1093/icvts/ivy199.
- Кузибаева НК, Музаффаров ДБ, Таджибаева ЗА. Структура врожденных пороков сердца у детей. *Вятский медицинский вестник*. 2022;3(75):58–65. doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-58-65.
- Kuzibaeva NK, Muzaffarov DB, Tajibaeva ZA. [Structure of congenital heart defects in children]. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2022;3(75):58–65. Russian. doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-58-65.

Выявленная связь варианта примененной кардиopleгии с параметрами продольной деформации ЛЖ, а не с величиной ФВ, объясняется большей чувствительностью параметров продольной деформации ЛЖ к субклинической дисфункции миокарда, что подтверждено большим числом научных и практических данных [10, 11, 24, 25]. Следует также отметить, что в нашем исследовании ФВ ЛЖ снизилась через сутки после операции у пациентов обеих групп (группа “del Nido”: 48 [55; 40]%, группа «Кустодиол»: 46,5 [55; 38]%), но это снижение не зависело от варианта примененной кардиopleгии ($p = 0,7$).

Ограничения исследования

Исследование проведено на изолированной группе пациентов после хирургической коррекции ДМЖП у детей до одного года. Требуются сравнения в группах более сложных реконструктивных вмешательств с более длительными сроками пережатия аорты.

Заключение

В настоящем исследовании синдром миокардиального повреждения, проявляющийся стойким повышением уровня тропонина I, ишемическими изменениями на ЭКГ, эхокардиографическими проявлениями миокардиальной дисфункции и требующий инотропной поддержки, отмечается в 26% случаев в раннем послеоперационном периоде хирургической коррекции ДМЖП. У детей 1-го года жизни в ходе коррекции ДМЖП применение метода кровяной кардиopleгии по del Nido по сравнению с фармакоологической кардиopleгией раствором Кустодиол демонстрирует преимущества в виде меньшей частоты и выраженности послеоперационных проявлений миокардиального повреждения. ☺

Участие авторов

П.В. Лазарьков – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Н. Орехова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; О.В. Хлынова – редактирование статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

3. Adan A, Eleyan L, Zaidi M, Ashry A, Dhannapune ni R, Harky A. Ventricular septal defect: diagnosis and treatments in the neonates: a systematic review. *Cardiol Young*. 2021;31(5):756–761. doi: 10.1017/S1047951120004576.
4. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7.
5. Bradić J, Andjić M, Novaković J, Jeremić N, Jakovljević V. Cardioplegia in Open Heart Surgery: Age Matters. *J Clin Med*. 2023;12(4):1698. doi: 10.3390/jcm12041698.
6. Froese NR, Sett SS, Mock T, Krahn GE. Does troponin-I measurement predict low cardiac output syndrome following cardiac surgery in children? *Crit Care Resusc*. 2009;11(2):116–121.
7. Su JA, Kumar SR, Mahmoud H, Bowdish ME, Toubat O, Wood JC, Kung GC. Postoperative Serum Troponin Trends in Infants Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(2):244–251. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.08.010.
8. Devereaux PJ, Lamy A, Chan MTV, Allard RV, Lomivorotov VV, Landoni G, Zheng H, Paparella D, McGillion MH, Belley-Côté EP, Parlow JL, Underwood MJ, Wang CY, Dvirnik N, Abubakirov M, Fominskiy E, Choi S, Fremes S, Monaco F, Urrútia G, Maestre M, Hajjar LA, Hillis GS, Mills NL, Margari V, Mills JD, Billing JS, Methangkool E, Polanczyk CA, Sant'Anna R, Shukevich D, Conen D, Kavsak PA, McQueen MJ, Brady K, Spence J, Le Manach Y, Mian R, Lee SF, Bangdiwala SI, Hussain S, Borges FK, Pettit S, Vincent J, Guyatt GH, Yusuf S, Alpert JS, White HD, Whitlock RP; VISION Cardiac Surgery Investigators. High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality. *N Engl J Med*. 2022;386(9):827–836. doi: 10.1056/NEJMoa2000803.
9. Kotby AA, Abd Al Aziz MM, Husseiny AH, Al-Fahham MM. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(8):1548–1558. doi: 10.1007/s00246-020-02410-2.
10. Aly D, Madan N, Kuzava L, Samrany A, Parthiban A. Comprehensive evaluation of left ventricular deformation using speckle tracking echocardiography in normal children: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *Cardiovasc Ultrasound*. 2022;20(1):3. doi: 10.1186/s12947-022-00273-6.
11. Veeram Reddy SR, Du W, Zilberman MV. Left ventricular mechanical synchrony and global systolic function in pediatric patients late after ventricular septal defect patch closure: a three-dimensional echocardiographic study. *Congenit Heart Dis*. 2009;4(6):454–458. doi: 10.1111/j.1747-0803.2009.00332.x.
12. Углова ЕВ, Нарциссова ГП, Князькова ЛГ, Ломиворотов ВН, Горбатов ЮН, Синельников ЮС, Наберухин ЮЛ. Клинико-биохимические аспекты эффективности защиты миокарда при радикальной коррекции врожденных пороков сердца у пациентов первого года жизни. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011;(1):41–48. Uglava YeV, Nartsissova GP, Kniaskova LG, Lomivorotov VN, Gorbatykh YuN, Sinelnikov YuS, Naberukhin YuL. [Clinical/biochemical aspects of myocardium protection efficiency during major surgery of congenital heart diseases in infants]. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2011;(1):41–48. Russian.
13. Panigrahi D, Roychowdhury S, Guhabiswas R, Rupert E, Das M, Narayan P. Myocardial protection following del Nido cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018;26(4):267–272. doi: 10.1177/0218492318773589.
14. Казанская ГМ, Углова ЕВ, Ломиворотов ВВ, Волков АМ, Шунькин АВ, Караськов АМ. Особенности ультраструктуры эндотелия коронарных микрососудов при хирургической коррекции врожденного порока сердца у детей первого года жизни и в возрасте одного-трех лет. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;(1):13–20. Kazanskaya G.M., Uglava YeV, Lomivorotov VV, Volkov AM, Shunkin AV, Karaskov AM. [Ultrastructural features of coronary microvessel endothelium when repairing congenital heart disease in infants and 1 to 3 year-old children]. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2010;(1):13–20. Russian.
15. Истомин ТА, Курапеев ИС, Михалева ЮБ, Суборов ЕВ, Доманская ИА, Васильева ГН. Кардиоплегия раствором «Кустодиол»: какому протоколу отдать предпочтение? Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017;9(3):32–39. doi: 10.17816/mechnikov20179332-39. Istomin TA, Kurapeev IS, Mihaleva YB, Suborov EV, Domanskaya IA, Vasilieva GN. [Custodiol cardioplegia: which protocol to prefer?]. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(3):32–39. Russian. doi: 10.17816/mechnikov20179332-39.
16. Arslan A, Sezgin A, Gultekin B, Ozkan S, Akay T, Uguz E, Tasdelen A, Aslamaci S. Low-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for myocardial protection. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3219–3222. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.020.
17. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465–495; quiz 576–577. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
18. Mavroudis C, Backer C, Jacobs JP, Anderson RH. Chapter 17: Ventricular Septal Defect. In: Mavroudis C, Backer CL, Idriss RF, editors. *Pediatric Cardiac Surgery*. 4th ed. Wiley Blackwell; 2023. p. 334–349.
19. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):529–537. doi: 10.1097/PCC.000000000000153.
20. Бубнов ВА, Черняк ББ. Кровяная кардиоплегия во время операций на сердце в условиях искусственного кровообращения – обзор литературы. Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(3):226–230. Bubnov VA, Chernyak BB. [Blood cardioplegia in heart surgery in conditions of cardiopulmonary bypass – literary review]. *Journal of New Medical Technologies*. 2011;18(3):226–230. Russian.
21. Adamson GT, Arunamata A, Tacy TA, Silverman NH, Ma M, Maskatia SA, Punn R. Postoperative Recovery of Left Ventricular Function following Repair of Large Ventricular Septal Defects in Infants. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(3):368–377. doi: 10.1016/j.echo.2019.10.003.
22. Углова ЕВ, Ларионов ПМ, Ломиворотов ВН, Горбатов ЮН, Синельников ЮС, Шунькин АВ, Афанасьев ИС, Мандрик ММ. Сравнительная оценка методов защиты миокарда с анализом повреждения ДНК кардиоцитов у детей первого года жизни. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009;(2):30–33. Uglava YeV, Larionov PM, Lomivorotov VN, Gorbatykh YuN, Sinelnikov YuS, Afanasiev IS, Mandrik MM. [Comparative assessment of methods for myocardium protection with analysis of cardiocytes DNA lesions in infants]. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2009;(2):30–33. Russian.
23. Bonapace S, Onorati F, Molon G. Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2342–2343. doi: 10.1056/NEJM20240552.
24. Gardner MM, Wang Y, Himebauch AS, Conlon TW, Graham K, Morgan RW, Feng R, Berg RA, Yehya N, Mercer-Rosa L, Topjian AA. Impaired echocardiographic left ventricular global longitudinal strain after pediatric cardiac arrest children is associated with mortality. *Resuscitation*. 2023;191:109936. doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109936.
25. Лазарьков ПВ, Орехова ЕН, Ховаева ЯБ, Белов ВА, Соловьев ОВ. Возможности прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции порока у детей первого года жизни с дефектом межжелудочковой перегородки. Пермский медицинский журнал. 2024;40(6):74–89. doi: 10.17816/pmj40674-89. Lazarkov PV, Orekhova EN, Khovaeva Y, Belov VA, Soloviev OV. [Possibilities of predicting early postoperative complications after surgical correction in infants of the first year of life with ventricular septal defect]. *Perm Medical Journal*. 2024;40(6):74–89. Russian. doi: 10.17816/pmj40674-89.



Del Nido versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during ventricular septal defect repair in children under one year of age: a prospective randomized trial

P.V. Lazarkov^{1,2} • E.N. Orekhova¹ • O.V. Khlynova¹

Rationale: The choice of strategy for myocardial protection during procedures with cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest in children is not regulated by clinical guidelines due to insufficient data from clinical studies. The issue of methods to assess myocardial injury remains unresolved. **Aim:** To assess the frequency and specifics of the development of intraoperative myocardial injury syndrome in children of the first year of life with ventricular septal defect depending on the strategy for cardioplegia.

Materials and methods: In a single center, prospective, randomized controlled trial we compared two cardioplegia strategies during surgical closure of ventricular septal defect in infants aged from 1 to 12 months: del Nido blood cardioplegia (n = 102) and cold crystalloid cardioplegia with Custodiol solution (n = 102). The primary endpoint was a persistent over 10-fold increase above the upper limit of the normal in the plasma concentration of high-sensitivity troponin I at 6 hours after surgery persisting after 24 hours. The secondary combined endpoint was myocardial damage verified by persistent increase in troponin I level more than 10-fold above the upper limit of the normal, persisting at 6 and 24 hours, accompanied by new pathological Q waves, acute complete left bundle branch block, abnormalities of the end part of the ventricular complex on the electrocardiography (ST segment elevation > 1 mm or ST depression of > 1 mm in more than 2 adjacent leads), and a decrease in the global longitudinal strain of the left ventricle by 50% from the initial value at 6 hours after surgery.

Results: In 53/204 (26%) patients, the increase in troponin I persisted at 24 hours after the surgery and was associated with electrocardiography abnormalities, changes in the parameters of left ventricle longitudinal mechanics, and in some cases

required greater inotropic support. By the end of the 1st postoperative 24 hours, the longitudinal strain of the left ventricle showed more negative changes over time in the Custodiol group compared to that in the del Nido group (-10 [-14.1; -6.27] versus -14.8 [-16.5; -10]%; p < 0.0001). The same was true for the left ventricle global strain rate (-0.71 [-0.9; -0.52] s⁻¹ in the del Nido group and -0.57 [-0.760; -0.44] s⁻¹ in the Custodiol group; p = 0.0049). The primary endpoint was achieved by 21 (20.6%) and 55 (53.9%) patients in the del Nido and Custodiol groups, respectively (p = 0.032). The combined endpoint in the Custodiol group was achieved by 34 (33.3%) versus 19 (18.6%) patients in the del Nido group (p = 0.049, $\chi^2 = 3.875$, DF = 1, $\phi = 0.191$).

Conclusion: Del Nido blood cardioplegia compared to cold crystalloid cardioplegia with Custodiol has advantages in terms of preventing intraoperative myocardial damage and minimizing its severity. When assessing myocardial damage, such indicators as left ventricle global longitudinal strain and left ventricle global strain rate are informative, along with an increase in the troponin I level.

Key words: del Nido cardioplegia, cold crystalloid cardioplegia, Custodiol, myocardial injury, ventricular septal defect, troponin I, left ventricular global longitudinal strain, children

For citation: Lazarkov PV, Orekhova EN, Khlynova OV. Del Nido versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during ventricular septal defect repair in children under one year of age: a prospective randomized trial. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(1):1–9. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-001.

Received 9 January 2024; revised 14 February 2024; accepted 20 February 2024; published online 27 February 2024

Petr V. Lazarkov – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine¹; Cardiovascular Surgeon²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7165-9134>
✉ Ul. Petropavlovskaya, 26, Perm, 614990, Russian Federation. E-mail: pvlazarkov@gmail.com

Ekaterina N. Orekhova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-8771>. E-mail: ekaterinaorekhova@rambler.ru

Olga V. Khlynova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

P.V. Lazarkov, the study concept and design, data collection, management, and analysis, text writing; E.N. Orekhova, the study concept and design, data analysis, text writing; O.V. Khlynova, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University; ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russian Federation

²Federal Center for Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov; ul. Marshala Zhukova 35, Perm, 614013, Russian Federation