МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРУНЯК СТЕПАН РОМАНОВИЧ
УДК 616.12-005.4-089.843-089.5:612.592

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ СХЕМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА РІВНЯ ГІПОТЕРМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТУВАННІ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

Спеціальність: 222 Медицина
(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)
Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____С.Р. Маруняк

Науковий керівник: Малиш Ігор Ростиславович, доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2022

АНОТАЦІЯ

Маруняк С.Р. *Вибір оптимальної схеми анестезіологічного забезпечення та рівня гіпотермії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу*. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2022.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню впливу анестезіологічних схем з високими та низькими дозами опіоїдів на показники запальної відповіді та апоптичних реакцій при виконанні аортокоронарного шунтування (АКШ) в умовах штучного кровообігу (ШК) та аналізу їх зв'язку з ранніми серцевими післяопераційними ускладненнями.

У дослідження ввійшли 120 кардіохірургічних пацієнтів, яким проводили аортокоронарне шунтування зі штучним кровообігом в ДУ «Інститут серця МОЗ України» з 2018 р. по 2021 р. Залежно від схеми анестезіологічного забезпечення усі пацієнти були розділені на 2 групи – першу групу з малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення (60 осіб) та другу групу зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення (60 осіб).

На першому етапі для оцінки впливу схем анестезіологічного забезпечення на розвиток запальної відповіді нами було вибрано визначення рівня ІЛ-6, оскільки його концентрація в сироватці крові є вірогідним показником активації каскаду запалення та предиктором подальшої захворюваності та летальності.

З метою аналізу впливу стандартної та малоопіоїдної схем анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії на розвиток запальної відповіді у даному дослідженні проаналізовано 120 пацієнтів, яким

проводили АКШ в умовах ШК при нормотермії (по 30 пацієнтів з мультимодальною малоопіоїдною та стандартною схемою анестезії) та помірній гіпотермії (по 30 пацієнтів з мультимодальною малоопіоїдною та стандартною схемою анестезії). Достовірної різниці стосовно активації запальної відповіді залежно від рівня гіпотермії у пацієнтів як з мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення (p=0,65), так і зі стандартною (p=0,45) схемою анестезіологічного забезпечення не спостерігали. Зважаючи на те, що рівень гіпотермії достовірно не впливав на динаміку ІЛ-6, в подальшому для порівняння впливу двох схем анестезіологічного забезпечення даний параметр не враховувався. Таким чином, для оцінки протизапального та знеболюючого ефекту даних схем анестезії сформовано дві групи по 60 пацієнтів у кожній.

При аналізі рівнів ІЛ-6 до початку штучного кровообігу, достовірної різниці між вихідними значеннями ІЛ-6 у групах дослідження не було (p=0,094). Проведення малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення характеризувалося достовірним зростанням рівня ІЛ-6 у 5,9 раз (p<0,0001) в порівнянні з вихідними значеннями. Стандартна схема анестезіологічного забезпечення також супроводжувалася достовірним зростанням рівнів ІЛ-6 у 7,2 раз (p<0,0001) в порівнянні з вихідними значеннями. В той же час, при порівнянні значень ІЛ-6 після зведення грудини між групами дослідження встановлено, що у пацієнтів першої групи рівні ІЛ-6 виявлялися на 25,6 % нижчими (p=0,013) в порівнянні з даними результатами у пацієнтів другої групи.

В результаті проведення регресійного аналізу між тривалістю штучного кровообігу та рівнем ІЛ-6 коефіцієнт кореляції r складав 0,293 (p=0,023), що відповідає достовірному прямому зв’язку помірної сили. При цьому, коефіцієнт детермінації R^2 визначався на рівні 0,086. Таким чином, лише 8,6 % динаміки рівня ІЛ-6 залежало від зміни тривалості штучного кровообігу. Проведення кореляційного аналізу між тривалістю перетискання аорти та рівнем ІЛ-6 виявило достовірний прямий кореляційний зв’язок помрної сили (r=0,314, p=0,014). Коефіцієнт детермінації R^2 при цьому складав 0,099, що свідчило про 9,9 % залежність рівня ІЛ-6 від тривалості перетискання аорти.

В той же час, проведення однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) щодо вивчення зв'язку між рівнем ІЛ-6 та кількістю використаної інтраопераційно еритроцитарної маси (в одиницях) виявило статистичну значимість відмінності міжгрупових дисперсій від внутрішньогрупових. Так, при даному аналізі отримано статистично достовірне значення критерію Фішера (F=9,07, при p=0,0004), що свідчить про істотну залежність рівня ІЛ-6 від кількості одиниць еритроцитарної маси, яка застосовувалась інтраопераційно.

Другий етап дослідження полягав у оцінці впливу схем анестезіологічного забезпечення на рівень антиапоптичного Анексину V у плазмі крові. З цією метою у 48 пацієнтів, включених у дослідження, нами було відібрано кров для визначення рівня Анексину V до введення анестезії в передопераційній та безпосередньо після зведення грудини в операційній. Загалом, серед 48 пацієнтів – 24 особам проводилася малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення та 24 особам – стандартна схема анестезіологічного забезпечення. В той же час, у 18 пацієнтів результати дослідження виявились неінформативними і лише в 30 пацієнтів було проаналізовано даний показник. З огляду на це, 13 осіб, яким проводили малоопіоїдну мультимодальну анестезію, увійшли до малоопіоїдної групи А; 17 осіб зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення склали стандартну групу А.

Результати визначення Анексину V показали зростання даного показника в кінці оперативного втручання в порівнянні з вихідними значеннями. Так, у пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення спостерігалося достовірне зростання рівня Анексину V в 1,8 рази (p=0,047) в порівнянні з вихідним рівнем. Однак у пацієнтів малоопіоїдної групи А виявлялась лише тенденція до зростання Анексину V в порівнянні з вихідними значеннями (p=0,736). Аналіз даного показника між групами дослідження показав відсутність достовірної різниці між вихідними результатами (p=0,854). В той же час, уже в кінці оперативного втручання рівень антиапоптичного Анексину V виявлявся достовірно нижчим у пацієнтів малоопіоїдної групи А yf 50,6 % в порівнянні зі стандартною групою А.

Також результати нашого дослідження показали, що оцінка операційного ризику за EuroSCORE II показувала пряму кореляцію слабкої сили із рівнем Анексину V після операції (r=0,155, p=0,412). В той же час, нами встановлена достовірна пряма кореляція помірної сили між рівнем Анексину V та тривалістю штучного кровообігу (r=0,323, p=0,042). При цьому, коефіцієнт детермінації R^2 складав 0,104. Таким чином, 10,4 % від післяопераційного значення Анексину V залежало від зміни тривалості штучного кровообігу. Проведення кореляційного аналізу між тривалістю перетискання аорти та значенням Анексину V виявило прямий кореляційний зв'язок слабкої сили (r=0,253, p=0,177), однак без статистичної достовірності. Коефіцієнт детермінації R^2 складав 0,064, що свідчило про 6,5% залежність значення Аннексину V від тривалості перетискання аорти.

На третьому етапі нами проводився аналіз впливу малоопіоїдної та стандартної схем анестезіологічного забезпечення на кінцеві клінічні результати раннього післяопераційного періоду. Також проаналізовано асоціативні зв'язки таких факторів як ІЛ-6 та Анексин V з частотою розвитку післяопераційної фібриляції передсердь (ПОФП) та синдрому низького серцевого викиду (СНСВ).

При аналізі тривалості штучної вентиляції легень (ШВЛ) у ранньому післяопераційному періоді нами встановлено достовірно коротшу тривалість механічної вентиляції у пацієнтів з першої групи в порівнянні з другою групою (2,0 (2,0; 3,0) год проти 4,0 (3,0; 5,0), p=0,014).

Що стосується кардіальних ускладень, то у пацієнтів першої групи більше ніж у два рази (p=0,031) достовірно рідше спостерігався розвиток післяопераційної фібриляції передсердь (ПОФП) в порівнянні з другою групою. Також одним з частих кардіальних ускладнень, яке виявлялося в обох групах дослідження, виступав СНСВ. Зокрема, у нашому дослідженні у пацієнтів першої групи у 2,3 рази достовірно рідше спостерігався СНСВ в порівнянні з другою групою (11,7% проти 26,7%, p=0,037). Відповідно до рідшого виникнення СНСВ у пацієнтів першої групи, у цій групі рідше застосовувалися

інотропні агенти довше ніж 24 години в порівнянні з другою групою (16,7% проти 31,7%, p=0,055).

Тривалість перебуванні у ВІТ пацієнтів малоопіоїдної групи визначалась достовірно нижчою в порівнянні зі стандартною групою (2,0 (2,0;3,0) доби проти 3,5 (3,0;4,0) доби, p=0,031) тоді як загальна тривалість госпіталізації достовірно не відрізнялася між групами дослідження (11,0 (9,25;12,75) діб проти 12,0 (11,0;13,0) діб, p=0,056).

Достовірно корелювали з СНСВ такі показники як тривалість ШК (r=0,181, p=0,029; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість перетискання аорти (r=0,208, p=0,015; прямий кореляційний зв'язок низької сили), рівень ІЛ-6 після ШК (r=0,517, p=0,001; прямий кореляційний зв'язок помірної сили), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) до операції (r=0,193, p=0,011; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та потреба в інтраопераційному введенні еритроцитарної маси (r=0,185, p=0,022; прямий кореляційний зв'язок низької сили). Що стосується ПОФП, то достовірно з даним ускладненням корелювали артеріальна гіпертензія (r=0,291, p=0,009; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість ШК (r=0,171, p=0,018; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість перетискання аорти (r=0,189, p=0,013; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та рівень ІЛ-6 після ШК (r=0,523, p=0,001; прямий кореляційний зв'язок помірної сили). Важливо, що вік пацієнтів також корелював з ступенем артеріальної гіпертензії (r=0,230, p=0,006; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та з потребою в еритроцитарній масі (r=0,171, p=0,043; зворотній кореляційний зв'язок низької сили).

Результати регресійної моделі [F (8, N=120)=6.748, p<.001, R2=0.327] показали, що лише ФВ ЛШ до операції (p=0,036), тривалість ШК (p=0,028), тривалість перетискання аорти (p=0,044) та рівень ІЛ-6 після ШК (p=0,001) виступали істотними предикторами СНСВ. В той же час, при вилученні неістотних факторів з регресійної моделі достовірними показниками для передбачення СНСВ виявлялись тривалість ШК (p=0,032) та рівень ІЛ-6 після ШК (p=0,004). Остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 12,52, p <.001, R2

=0.304] охоплює майже третину усі факторів розвитку СНСВ. Таким чином, пацієнти з тривалішим ШК та вищим рівнем ІЛ-6 характеризувалися вищою частотою розвитку СНСВ.

З метою оцінки ефективності прогнозування розвитку СНСВ від рівня ІЛ-6 в кінці операції нами побудований графік залежності чутливості від частоти хибно позитивних висновків, так звану ROC криву. Нами встановлено, що при граничному значенні для ІЛ-6 42,5 пг/мл чутливість та специфічність тесту складали 73,1% та 75,5%, відповідно, площа під кривою – С-0,84 (95% ДІ 0,77-0,92). При оцінці ефективності прогнозування розвитку ПОФП від рівня ІЛ-6 в кінці операції встановлено, що при значенні граничному значенні для ІЛ-6 40,0 пг/мл чутливість та специфічність складали 70,0% та 73,8%, відповідно, площа під кривою – С-0,80 (95% ДІ 0,71-0,88).

Проведення однофакторного дисперсійного аналізу показало, що у пацієнтів, у яких у післяопераційному періоді виявлялася СНСВ, спостерігався достовірно вищий рівень Анексину V після ШК (p=0,001). У пацієнтів малоопіоїдної групи А також значно рідше спостерігався розвиток фібриляції передсердь в порівнянні зі стандартною групою А (15,4% проти 29,4%, p=0,368), однак без достовірної різниці. Проведення однофакторного дисперсійного аналізу не встановило достовірного зв’язку між рівнем Анексину V та частотою ПОФП (p=0,403).

Проведення дослідження з вивчення впливу схем анестезіологічного забезпечення на показники запальної відповіді та апоптичних реакцій при виконанні АКШ з ШК дозволило обрати максимально сприятливу схему анестезіологічного забезпечення, яка характеризувалася нижчою частотою ранніх післяопераційних кардіальних ускладнень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аортокоронарне шунтування, штучний кровообіг, загальна анестезія, анестезіологія, мультимодальна анестезія, анестезіологічне забезпечення, анальгезія, лідокаїн, дексмедетомідин, ІЛ-6, імунна відповідь, анексин V, ускладнення.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Loskutov O., Maruniak S., Dryzhyna O., Malysh I., Kolesnykov V., Korotchuk N. Influence of low-opioid anesthesia in cardiac surgery on dynamics of pro-inflammatory interleukin-6. Kardiochir Torakochir Pol 2020; 17 (1): 39-43. https://doi.org/10.5114/kitp.2020.94190 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
2. Маруняк С., Лоскутов О., Дружина О., Малиш І., Колесников В., Коротчук Н. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія як чинник зниження активації прозапальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019; 4: 21-28. http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.4.2128 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
3. Маруняк С.Р., Лоскутов О.А., Дружина О.М., Малиш І.Р., Коротчук Н.В. Вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії на динаміку анексину V у плазмі крові хворих, яким виконують кардіохірургічні втручання. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2020.– № 4.– С. 20–28. http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.2028 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
4. Маруняк С.Р. Порівняльна характеристика ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування залежно від схеми анестезіологічного забезпечення. Медицина невідкладних станів. – 2022. – № 2. – С. 80-86 https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1479 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, оформив роботу у вигляді статті та провів її остаточне доопрацювання).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Маруняк С.Р., Дружина О.М., Лоскутов О.А. Генний поліморфізм як причина небажаних реакцій на анестетики. Матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю «ТРІЩИНСЬКІ ЧИТАННЯ» 24–25 травня 2018 р м. Київ, 26-29 с.
6. Maruniak S., Loskutov O., Druzhyna O., Malysh I., Kolesnykov V. Impact of low-opioid anesthesia on inflammatory response and clinical endpoints in cardiac surgery: a prospective study / European Journal of Anaesthesiology. – 2020.- Volume 37 (e-Supplement 58). – P. 201.
7. Loskutov O., Maruniak S., Druzhyna O., Malysh I. Plasma Annexin V levels as a marker of early cardiac complications after on-pump coronary artery bypass grafting / European Journal of Anaesthesiology. – 2021. – Volume 38 (e-Supplement 59). – P. 128
8. Maruniak S., Loskutov O., Druzhyna O., Malysh I. Predictors of LCOS in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting / European Journal of Anaesthesiology. – 2021. – Volume 38 (e-Supplement 59). – P. 129
9. Маруняк С.Р. Значення рівнів Анексину V плазми у розвитку ранніх післяопераційних кардіальних ускладнень. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young science» (26 березня 2021, м. Київ) – С. 77-78

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

10. Дружина О.М., Лоскутов О.А., Маруняк С.Р., Михайлова А.В. Вираження апоптичних реакцій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу залежно від схеми анестезіологічного забезпечення». *Вісник наукових досліджень* – 2019 № 1: 69-72. https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9959.

11. Патент на винахід № 121355 «Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому». Номер заявки: a201812395 Дата подання заявки: 13.12.2018 Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2020 Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 12.05.2020, Бюл. № 9.

ANNOTATION

Maruniak SR. *Selection of the optimal scheme of anesthesia and the level of hypothermia in patients with ischemic heart disease during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.* – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Dissertation for the degree of doctor of philosophy in the field of knowledge 22 Health care in the specialty 222 Medicine (scientific specialty "anesthesiology and intensive care"). – PL Shupyk National University of Health of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

The study included 120 cardiac surgery patients who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass at the Heart Institute Ministry of Health of Ukraine from 2018 to 2022. Depending on the scheme of anesthesia, all patients were divided into 2 groups – first group with low-opioid anaesthesia regimen (60 people) and second group with standard anaesthesia regimen (60 people).

In the first stage, we chose to determine the level of IL-6 to assess the impact of anesthesia regimens on the development of the inflammatory response, as its concentration in blood serum is a good indicator of activation of the inflammatory cascade and a predictor of further morbidity and mortality.

In order to analyze the effect of standard and low-opioid anesthesia regimens depending on the level of hypothermia on the development of inflammatory response in this study analyzed 120 patients who underwent CABG in CPB with normothermia (30 patients with multimodal low-opioid anesthesia regimen and 30 with standart anesthesia regimen) and moderate hypothermia (30 patients with multimodal low-opioid anesthesia regimen and 30 with standart anesthesia regimen). Significant differences in the activation of the inflammatory response depending on the level of hypothermia in patients with both multimodal low-opioid anesthesia regimen ($p = 0.65$) and standard anesthesia regimen ($p = 0.45$) was not observed. Due to the fact that the level of hypothermia did not significantly affect the dynamics of IL-6, in the future to compare the effects of the two regimens of anesthesia, this parameter was not taken

into account. Thus, to assess the anti-inflammatory and analgesic effect of these anesthesia regimens, two groups of 60 patients were formed in each.

In the analysis of IL -6 levels before the start of anaesthesia, no significant difference between the initial values of IL-6 in the study groups was observed ($p = 0.094$). Carrying out low-opioid scheme of anesthesia was characterized by a significant increase in the level of IL-6 in 5.9 times ($p < 0.0001$) compared to baseline. The standard scheme of anesthesia was also accompanied by a significant increase in IL-6 levels by 7.2 times ($p < 0.0001$) compared to baseline. At the same time, when comparing the values of IL-6 after sternum closure between study groups, it was found that in patients of the first group IL-6 levels were 25.61% significantly lower ($p = 0.013$) compared with these results in patients the second group.

As a result of regression analysis between the duration of CPB and the level of IL-6, the correlation coefficient r was 0.293 ($p = 0.023$), which corresponds to a reliable direct relationship of moderate strength. In this case, the coefficient of determination R^2 was determined at the level of 0.086. Thus, only 8.6% of the dynamics of the level of IL-6 depended on changes in the duration of CPB. A correlation analysis between the duration of aortic cross-clamping and the level of IL-6 revealed a significant direct correlation of moderate strangth ($r = 0.314$, $p = 0.014$). The coefficient of determination R^2 was 0.099, which indicated a 9.9% dependence of the level of IL-6 on the duration of aortic cross-clamping.

At the same time, one-way analysis of variance (ANOVA) to study the relationship between the level of IL-6 and the amount of intraoperative red cell blood mass used (in units) revealed statistical significance. Thus, in this analysis, a statistically significant value of the Fisher's test was obtained ($F = 9.07$, at $p = 0.0004$), which indicates a significant dependence of the level of IL-6 on the number of units of red cell blood mass used, which was used intraoperatively.

The second stage of the study was to assess the effect of anesthesia regimens on the level of antiapoptotic Anexin V in blood plasma. To this end, in 48 patients included in the study, we took blood to determine the level of Annexin V before surgery and immediately after surgery. In total, low-opioid anesthesia was administered to 24

patients and 24 to a standard anesthesia regimen. At the same time, in 18 patients the results of the study were uninformative and only in 30 patients this indicator was analyzed. In view of this, 13 people who underwent low-opioid multimodal anesthesia were included in low-opioid group A; 17 people with a standard regimen of anesthesia provided standard group A.

The results of the determination of Annexin V showed an increase in this indicator at the end of surgery compared to baseline. Thus, in patients with a standard scheme of anesthesia, there was a significant increase in the level of Annexin V by 1.8 times ($p = 0.047$) compared to baseline. However, patients with low-opioid group A showed only a tendency to increase Annexin V compared to baseline ($p = 0.7\ 36$). Analysis of this indicator between study groups showed no significant difference between baseline results ($p = 0.854$). At the same time, at the end of surgery, the level of antiapoptic Annexin V was significantly lower in patients with low-opioid group A by 50,6% compared with standard group A.

Also, the results of our study showed that the assessment of operational risk for EuroSCORE II showed a direct correlation of weak strength with the level of Annexin V after surgery ($r = 0.155$, $p = 0.412$). At the same time, we found a reliable direct correlation of moderate strength between the level of Annexin V and duration of CPB ($r = 0.323$, $p = 0.042$). In this case, the coefficient of determination R^2 was 0.104. Thus, 10.4% of the postoperative value of Annexin V depended on the change in the duration of CPB. A correlation analysis between the duration of aortic cross-clamping and the value of Annexin V revealed a direct correlation between weak strength ($r = 0.253$, $p = 0.177$), but without statistical significance. The coefficient of determination R^2 was 0.064, which indicated a 6.5% dependence of the value of Annexin V on the duration of aortic cross-clamping.

In the third stage, we analyzed the impact of low-opioid and standard anesthesia regimens on the final clinical results of the early postoperative period. The association of factors such as IL-6 and Annexin V with the incidence of postoperative atrial fibrillation and low cardiac output syndrome was also analyzed.

In the analysis of the duration of mechanical ventilation in the early postoperative period, we found a significantly shorter duration of mechanical ventilation in patients with low-opioid anesthesia compared with the standard anesthesia (2.0 (2.0; 3.0) h versus 4.0 (3.0; 5, 5, 0), p=0.014).

With regard to cardiac complications, patients of first group more than twice (p = 0.031) were significantly less likely to develop postoperative atrial fibrillation (POAF) compared to the second group. Also, one of the frequent cardiac complications, which was found in both groups of the study, was the low cardiac output syndrome (LCOS). In particular, in our study, patients of first group were 2.3 times less likely to have low cardiac output syndrome compared to the second group (11.7% vs. 26.7%, p = 0.037). According to the lower incidence of LCOS in patients with low opioid anaesthesia regimen, inotropic agents were used less than 24 hours in this group compared to the standard anaesthesia regimen (16.7% vs. 31.7%, p = 0.055).

The total duration of hospitalization did not differ significantly between the study groups (11.0 (9.25; 12.75) days versus 12.0 (11.0; 13.0) days, p = 0.056). In general, the duration of stay in intensive care unit (ICU) of patients of first group was significantly lower compared to the second group (2.0 (2.0; 3.0) days versus 3.5 (3.0; 4.0) days, p=0.031).

Significantly correlated with LCOS such indicators as the duration of CPB (r = 0.181, p = 0.029; direct correlation of low strength), the duration of aortic cross-clamping (r = 0.208, p = 0.015; direct correlation of low strength), the level of IL -6 after surgery (r = 0.517, p = 0.001; direct correlation of moderate strength), left ventricle ejection fraction (LV EF) before surgery (r = 0.193, p = 0.011; direct correlation of low strength) and the need for intraoperative administration of erythrocyte mass (r = 0,185, p = 0,022; direct correlation of low strength). With regard to POAF, this complication was significantly correlated with hypertension (r = 0.291, p = 0.009; direct correlation of low strength), the duration of CPB (r = 0.171, p = 0.018; direct correlation of low strength), duration of aortic cross-clamping (r = 0.189, p = 0.013; direct correlation of low strength) and the level of IL-6 after surgery (r = 0.523, p = 0.001; direct correlation of moderate strength). Interestingly, age also correlated

with the degree of hypertension (r = 0.230, p = 0.006; direct low-strength correlation) and the need for erythrocyte mass (r = 0.171, p = 0.043; low-strength inverse correlation).

The results of the regression model [F (8, N = 120) = 6.748, p <.001, R2 = 0.327] showed that only LV EF before surgery (p = 0.036), the duration of CPB (p = 0.028), the duration of aortic cross-clamping (p = 0.044) and the level of IL-6 after CPB (p = 0.001) were significant predictors of LCOS. At the same time, when removing insignificant factors from the regression model, the duration of CPB (p = 0.032) and the level of IL-6 after surgery (p = 0.004) were reliable indicators for predicting LCOS. The final statistical model [F (4, N = 120) = 12.52, p <.001, R2 = 0.304] covers almost a third of all factors in the development of LCOS. Thus, patients with longer CPB and higher IL-6 levels were characterized by a higher incidence of LCOS.

In order to assess the effectiveness of predicting the development of LCOS from the level of IL-6 at the end of the operation, we constructed a graph of the dependence of sensitivity on the frequency of false-positive conclusions , the so-called ROC curve. We found that at a value of cutoff for IL-6 42.5 pg / ml, the sensitivity and specificity of the test were 73.1% and 75.5%, respectively, the area under the curve - C-0.84 (95% CI 0, 77-0.92). When evaluating the effectiveness of predicting the development of POAF from the level of IL-6 at the end of the operation, it was found that at a value of cutoff for IL-6 40.0 pg / ml sensitivity and specificity were 70.0% and 73.8%, respectively, the area under the curve - C-0.80 (95% CI 0.71-0.88).

A one-way analysis of variance showed that patients with LCOS in the postoperative period had significantly higher levels of Annexin V after surgery (p = 0.001). Atrial fibrillation was also significantly less common in patients with low-opioid group A compared with standard group A (15.4% vs. 29.4%, p = 0.368), but without significant difference. One-way analysis of variance did not establish a significant relationship between the level of Annexin V and the frequency of postoperative atrial fibrillation (p = 0.403).

Conducting research by study of the influence of anesthesia schemes on the indicators of inflammatory response and apoptotic reactions during CABG with CPB

allowed to choose the most favorable scheme of anesthesia, which was characterized by a lower frequency of early postoperative cardiac complications.

Key words: *coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, cardiopulmonary bypass, general anesthesia, anesthesiology, multimodal anesthesia, anesthetic support, analgesia, lidocaine, dexmedetomidine, IL-6, immune response, annexin V, IL-6, complications.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 21

ВСТУП 22

РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ УСКЛАДНЕНЬ В РАННЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 29

1.1 Ранні кардіальні ускладнення у пацієнтів після проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу 29

1.1.1 Синдром низького серцевого викиду 30

1.1.2 Порушення ритму 30

1.1.3 Періопераційний інфаркт міокарда 31

1.2 Роль системної запальної відповіді та активації апоптозу у розвитку ранніх післяопераційних кардіальних ускладнень 32

1.2.1 Участь запального компоненту у розвитку післяопераційних ускладнень 33

1.2.2 Значення активації апоптозу у розвитку післяопераційних ускладнень 35

1.3 Мультимодальні малоопіоїдні схеми анестезії як альтернатива стандартним схемам анестезіологічного забезпечення та її вплив на розвиток системної запальної відповіді та на активацію апоптозу 38

1.3.1 Проблеми використання стандартної (високоопіоїдної) схеми анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних втручаннях 39

1.3.2 Безпечність використання мультимодальної малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних втручаннях 41

1.3.3 Аналіз компонентів мультимодальної малоопіоїдної анестезії та їх вплив на розвиток системної запальної відповіді 43

1.4 Вибір рівня гіпотермії при проведенні аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом та його значення у розвитку післяопераційних ускладнень 50
Висновки до розділу 1 53
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 55
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих 55
2.2 Методи досліджень 64
2.2.1 Протокол передопераційного обстеження пацієнтів 64
2.2.2 Інтраопераційний моніторинг показників серцевої діяльності 65
2.2.3 Ехокардіографічна оцінка функціонального стану серця й системної гемодинаміки 66
2.2.4 Коронаровентрикулографія 66
2.2.5 Контроль церебральної оксигенації 66
2.2.6 Аналіз киснево-транспортної функції крові 67
2.2.7 Біохімічні лабораторні дослідження 67
2.2.8 Методика визначення ІЛ-6 67
2.2.9 Методика визначення Анексину V 67
2.3 Протокол проведення анестезії та штучного кровообігу 68
2.4 Статистичний аналіз отриманих даних 70
Висновки до розділу 2 73
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ РІЗНОМУ РІВНІ ГІПОТЕРМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АОРТОКОРОНАРНИМ ШУНТУВАННЯМ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ 74
3.1 Особливості динаміки ІЛ-6 на різних етапах аортокоронарного шунтування при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від температурного режиму 74
3.2 Особливості динаміки ІЛ-6 на різних етапах аортокоронарного шунтування при малоопіоїдній мультимодальній схемі 81

анестезіологічного забезпечення залежно від температурного режиму
3.3 Порівняльна характеристика різних схем анестезіологічного забезпечення на продукцію прозапального ІЛ 6 87
3.4 Вплив інтраопераційних факторів на рівень прозапального ІЛ-6 у пацієнтів з мультимодальною схемою анестезіологічного забезпечення 94
Висновки до розділу 3 96
РОЗДІЛ 4 АПОПТИЧНІ РЕАКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ 98
4.1 Особливості динаміки Анексину V при аортокоронарному шунтуванні залежно від схеми анестезіологічного забезпечення 98
4.2 Вплив періопераційних факторів на рівень антиапоптичного Анексину V у пацієнтів досліджуваних груп 105
Висновки до розділу 4 109
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА КІНЦЕВИХ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У РАННЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ 111
5.1 Аналіз ранніх післяопераційних даних та ускладнень 111
5.2 Вивчення асоціативних зв’язків між розвитком післяопераційних ускладнень та періопераційними показниками 118
5.3 Вивчення асоціативних зв’язків між розвитком післяопераційних ускладнень та рівнем Анексину V 122
Висновки до розділу 5 124
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 127
ВИСНОВКИ 141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕДАЦІЇ 143
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ 144

ДОДАТОК 1 167
ДОДАТОК 2 170
ДОДАТОК 3 171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКШ	—	аортокоронарне шунтування;
АТ	—	артеріальний тиск;
АТс	—	систолічний атеріальний тиск;
АШК	—	апарат штучного кровообігу;
ВІТ	—	відділення інтенсивної терапії;
ЕКГ	—	електрокардіографія;
Ехо-КГ	—	ехокардіографія;
ІМ	—	інфаркт міокарда;
ІЛ	—	інтерлейкін (-ни)
ІХС	—	ішемічна хвороба серця;
ОГ ЛКА	—	огинаюча гілка лівої коронарної артерії;
ПГ ЛКА	—	права гілка лівої коронарної артерії;
ПКА	—	права коронарна артерія;
ПНПГ	—	права ніжка пучка Гіса;
ПОФП	—	післяопераційна фібриляція передсердь;
САТ	—	середній артеріальний тиск;
СНСВ	—	синдром низького серцевого викиду
ССЗВ	—	синдром системної запальної відповіді
ФВ ЛШ	—	фракція викиду лівого шлуночка;
ФК	—	функціональний клас;
ФС	—	фосфатидилсерин;
ХО	—	хвилинний об'єм серця;
ЧСС	—	частота серцевих скорочень;
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
ШК	—	штучний кровообіг;
NYHA	—	Нью-Йоркська асоціація кардіологів.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Ішемічна хвороба серця (ІХС) належить до найчастіших уражень з боку серцево-судинної системи та характеризується високим рівнем летальності. На сьогоднішній день, основним методом терапії даного захворювання вважається хірургічне лікування, причому за результатами досліджень Jacobs JP та співавт. (2016 р.) у пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ) у 1,5 рази нижча п'ятирічна летальність порівняно з пацієнтами, яким проводилась лише медикаментозна терапія [1].

В той же час, за даними Landoni G та співавт. (2011 р.), незважаючи на покращення за останні 15 років хірургічного та анестезіологічного забезпечення, що сприяло різкому зниженню частоти ускладнень та летальності під час даного типу операцій, вони все ще залишаються вищими ніж при інших видах оперативних втручань [2]. Так, у дослідженні Bridgewater B та співавт. (2010 р.) встановлено, що частота летальності під час АКШ з використанням штучного кровообігу (ШК) знаходиться на рівні 2% - 3%, а рівень післяоперативних ускладнень досягає 20%-30% [3]. Причому, механізми розвитку післяоперативних ускладнень у пацієнтів, яким проводилось АКШ на фоні ШК, мультифакторні та на даний момент до кінця не встановлені.

Як повідомляють Corral-Velez V та співавт. (2015), однією з основних причин розвитку післяопераційних ускладнень виступає активація неспецифічної імунної відповіді, яка зумовлена як хірургічною травмою, так і контактом крові пацієнта з штучною поверхнею екстракорпорального контуру [4]. Внаслідок активації імунітету розвивається синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), який характеризується продукцією прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкінін-2 (ІЛ-2), інтерлейкінін-6 (ІЛ-6), інтерлейкінін-8 (ІЛ-8) і фактор некрозу пухлини-альфа (TNF-α).

Також важливе значення у даному процесі, згідно з дослідженням Wacker MA та співавт. (2017 р.) відіграють нейтрофілоцити, які за рахунок секреції протеолітичних ензимів, таких як еластаза та вільні радикали кисню, а також

продукції цитокінів, викликають ушкодження та загибель клітин як шляхом некрозу, так і внаслідок активації запрограмованого шляху клітинної загибелі – апоптозу [5]. Так, Kovacevic M та співавт. (2007 р.) виявили зростання частоти апоптозу кардіоміоцитів у пацієнтів під час проведення АКШ зі ШК [6].

Крім того, у досліджені Robich M та співавт. (2020) повідомляється, що внаслідок активації неспецифічної імунної системи, рівень лімфоцитів під час штучного кровообігу знижується, причому зменшенням тривалості їх життя зумовлене зростанням частоти апоптичних реакцій [7].

В останній час, важливу роль у моделюванні запальної відповіді та апоптичних реакцій під час оперативного втручання надають анестезіологічним препаратам.

Зокрема, все частіше надходять повідомлення про те, що тривалий вплив анестетиків в період активного розвитку мозку у тварин викликає значну загибель нейронів з порушенням довгострокової пам’яті [8, 9]. Більше того, у ретроспективному дослідженні Satomoto M та співавт. (2018 р.) виявлений взаємозв’язок між раннім впливом анестетика і подальшим порушенням поведінки та навчання у дітей [10].

В той же час, за даними Lee YM та його колег (2015 р.) інгаляційні анестетики проявляють інгібуючий вплив на функції нейтрофілів, знижують проліферацію лімфоцитів і пригнічують виділення цитокінів з мононуклеарних клітин периферичної крові [11]. Крім того, здатність севофлурану до ішемічного прекондиціонування згідно з дослідженням Soro M та співавт. (2012 р.) додатково зменшує ушкодження міокарда внаслідок реперфузії [12].

Нещодавно Loix S та співавт. (2011 р.) продемонстрували імуносупресивні властивості кетаміну у in vivo досліджені на тваринах, в якому субанестетичні дози кетаміну зумовили дозозалежне зниження смертності з суттєвим пригніченням утворення туморнекротичного фактора-α та ІЛ-6 у щурів з сепсисом [13]. Більше того, за даними Hirota K та співавт. (2011 р.) низькі дози кетаміну в комбінації з мідазоламом сприяли зниженню інтраопераційних та

післяопераційних рівнів ІЛ-6 та С-реактивного білка у пацієнтів, яким проводили АКШ в умовах ШК [14].

Не дивлячись на значну кількість публікацій щодо впливу анестетиків на розвиток запальних та апоптичних реакцій, залишаються не до кінця зрозумілі питання вибору оптимальної схеми анестезіологічного забезпечення, яка сприятиме зниженню ССЗВ і апоптичних реакцій у пацієнтів з ІХС, прооперованих в умовах ШК. Причому слід відмітити, що більшість робіт, які описують вплив анестетиків на активацію запальних та апоптичних реакцій належать до експериментальних.

Також до факторів, які впливають на ступінь активації запальних та апоптичних реакцій під час кардіохірургічних втручань зі ШК, можна віднести рівень гіпотермії. Так, за даними Paparella D та співавт. (2002 р.), при нормотермії під час ШК у дорослих виникає сильніша запальна реакція, ніж при гіпотермії [15]. Водночас в дослідженнях Stocker CF та співавт. (2011 р.) та Kim DS та співавт. (2014р.) істотної різниці між цільовими рівнями температурами під час ШК не встановлено [16, 17].

З огляду на це, необхідні подальші дослідження, які дозволять вибрати оптимальну схему анестезіологічного забезпечення в поєднанні з належним рівнем гіпотермії для зменшення рівня запальної відповіді та апоптичних реакцій, а отже зниження рівня післяопераційних ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної планової ініціативно пошуково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика «Органопротекція при операціях зі штучним кровообігом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця» (термін виконання: 01.2018 – 12.2020 рр., № державної реєстрації: 0118U001141), власне дослідження стало одним з фрагментів даної науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження – покращити результати оперативного втручання при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу за рахунок

зниження відсотка післяопераційних ускладнень шляхом вибору оптимальної схеми анестезіологічного забезпечення та рівня гіпотермії, при яких спостерігається нижча активація синдрому системної запальної відповіді та апоптичних реакцій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Проаналізувати особливості запальної відповіді та апоптозу у пацієнтів з ІХС під час проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу залежно від схеми анестезіологічного забезпечення.
2. Встановити оптимальний рівень гіпотермії, при якій визначатиметься найменша активація запальної відповіді у пацієнтів з ІХС під час проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.
3. Дослідити асоціативні зв'язки між тривалістю штучного кровообігу, тривалістю перетискання аорти, потребою у трансфузії еритроцитарної маси та між активацію запальної відповіді та апоптичних реакцій у пацієнтів з ІХС під час проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.
4. Виявити предиктори розвитку ранніх кардіальних ускладнень у пацієнтів з ІХС під час проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу
5. Визначити найбільш оптимальну схему анестезіологічного забезпечення, при якій визначатиметься найменша кількість ранніх кардіальних ускладнень після проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.

Об'єкт дослідження – анестезіологічне забезпечення при хірургічному лікуванні ішемічної хвороби серця в умовах штучного кровообігу.

Предмет дослідження – вплив різних схем анестезіологічного забезпечення на імунологічні механізми розвитку запальних та апоптичних реакцій у пацієнтів з ІХС, прооперованих в умовах штучного кровообігу

Методи дослідження

- Клінічні спостереження;

- Інструментальні методи дослідження (електрокардіографія, пульсоксиметрія, ехокардіографія, коронаро-вентрикулографія);
- Біохімічні дослідження (загальний аналіфз крові, біохімічний аналіз крові, гази крові, електроліти, лактат, ВЕ, глюкоза крові, коагулограма)
- Імуноферментний аналіз (IL-6, Анексин V);
- Статистичний (t-критерій Стьюдента, χ^2-критерій Пірсона, кореляційний аналіз, регресійний аналіз, однофакторний дисперсійний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів

1. Доповнено дані щодо впливу схем анестезіологічного забезпечення на розвиток запальної відповіді та процесів апоптозу у пацієнтів з ІХС при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу.
2. Уточнено наукові дані щодо ступеню активації запальних реакцій залежно від рівня гіпотермії у пацієнтів з ІХС при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу.
3. Розширені наукові поняття щодо ролі запальної відповіді та процесів апоптозу у розвитку післяоперативних кардіальних ускладнень у пацієнтів з ІХС при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу.
4. Встановлено роль трансфузії еритроцитраної маси у розвитку запальної відповіді у пацієнтів з ІХС при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу.

Практичне значення отриманих результатів

Вибрана оптимальна схема анестезіологічного забезпечення, яка сприяє пригніченню запальних та апоптичних реакцій під час проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу, дозволила зменшити частоту післяопераційних кардіальних ускладнень. Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика та в практичній медицині на всіх базах кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Також результати дослідження впроваджені у клінічну практику у відділенні анестезіології Державної установи «Інститут

серця Міністерства охорони здоров'я України», Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» та Державної установи «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Разом з науковим керівником проведений вибір напрямку дослідження, сформульовані мета та завдання. Автор самостійно проаналізував сучасну літературу з проблеми, що вивчається, здійснив інформаційний та патентний пошук. Усі клінічні спостереження, аналіз архівної документації, результатів клініко–лабораторних та клініко-інструментальних досліджень проведений безпосередньо здобувачем. Проведено набір клінічного матеріалу з оцінкою результатів усіх видів досліджень і їх статистичною обробкою. Дисертантом власноруч написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення і висновки, практичні рекомендації, підготовлено до друку всі публікації і виступи, проведено впровадження отриманих результатів у роботу навчальних і лікувально-профілактичних закладів України.

Співавторами наукових праць є науковий керівник – д.мед.н., проф. Малиш І.Р. та науковці, спільно з якими проведені дослідження, – д.мед.н., проф. Лоскутов О.А., д.мед.н., проф. Дружина О.М., к.мед.н. Колесников В.Г., Коротчук Н.В. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладені та обговорені на міжнародних науково-практичних форумах: The European Anaesthesiology Congress «Euroanaesthesia 2019», 1-3 June 2019, Vienna, Austria; The European Anaesthesiology Congress «Euroanaesthesia 2020 Virtual Congress», 28-30 November 2020; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Young science 3.0». 26 березня 2021 року, Київ, Україна; Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine 2021 Annual Scientific Meeting

27 April – 4 May 2021; Молодіжна анестезіологічна конференція «Трищинські читання», 20-22 жовтня 2021 р. Київ, Україна; The European Anaesthesiology Congress «Euroanaesthesia 2021 Virtual Congress», 17-19 December 2021, Munich, Germany, online.

Публікації за темою дисертації

За темою дисертації опубліковано 4 наукових публікацій: 3 – у спеціалізованих фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття – у закордонних виданнях, серед яких 1 стаття у журналі, що входить до наукометричної бази Scopus (Q_3). Опубліковані тези в матеріалах конференцій. Опублікована 1 наукова робота одноосібно.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 177 посилань (6 – кирилицею, 171 – латиною) та додатків. Робота ілюстрована 32 таблицями і 36 рисунками.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ УСКЛАДНЕНЬ В РАННЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ
(Огляд літератури)

1.1. Ранні кардіальні ускладнення у пацієнтів після проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу

На початок XXI століття серцево-судинні захворювання складають понад 33% загальної летальності і залишаються головною причиною смерті людей у всьому світі [18]. Незважаючи на останні досягнення у лікуванні серцево-судинних захворювань, когорта пацієнтів, які потребують хірургічного лікування, особливо літніх людей, невпинно зростає [19].

Так, щороку лише в США проводиться понад 200 000 операцій з АКШ. Водночас, проведення АКШ вважається процедурою високого ризику, пов'язаною з 30-денною захворюваністю та летальністю на рівні 14,0% та 2,0%, відповідно [20].

За даними Li Z та співавт., приблизно 14% пацієнтів після проведення АКШ потребують повторної госпіталізації протягом 30 днів після виписки, а додатковим 10% необхідне надання допомоги у відділенні інтенсивної терапії [21]. Схожу статистику також повідомляють у своєму дослідженні Hannan EL та співавт., згідно з яким, у 7% пацієнтів виникає потреба більше ніж в одній повторній госпіталізації в перші 30 днів після проведенння АКШ [22].

Хоча нині летальність після кардіохірургічних втручань становить від 1% до 2%, рівень основних серцево-судинних ускладнень залишається високим [22]. Так, незважаючи на застосовування сучасних інтраопераційних кардіопротекторних методик, під час кардіохірургічних процедур виникає пошкодження кардіоміоцитів, що клінічно може проявлятися аритмією, інфарктом міокарда (ІМ), низьким серцевим викидом або навіть смертю в ранньому післяопераційному періоді [23].

1.1.1. Синдром низького серцевого викиду

Синдром низького серцевого викиду (СНСВ) є найпоширенішим та найсерйознішим ускладненням і пов'язаний із збільшенням захворюваності, короткочасної та довгостроковоюї летальності, підвищеним використанням медичних ресурсів [24].

Даний синдром характеризується зниженням функції серцевого м’яза, що веде до зниження доставки кисню та подальшої гіпоксії тканин [25]. Найбільш точне визначення СНСВ також включає зниження серцевого індексу <2,2 л/хв/м2 без ознак відносної гіповолемії внаслідок недостатності лівого та/або правого шлуночка і може супроводжуватися або не супроводжуватися застоєм по великому чи малому колі кровообігу, причому артеріальний тиск (АТ) може бути в межах норми або низьким. [26].

Найчастішими наслідками розвитку СНСВ можуть виступати гостра ниркова недостатність, неврологічні та легеневі ускладнення, фібриляція передсердь [27,28]. Більше того, за даними Algarni KD та співавт., смертність серед пацієнтів, у яких розвивається СНСВ під час кардіохірургічних втручань, досягає 20% [29]. В першу чергу, підвищений ризик розвитку даного ускладнення спостерігається у кардіохірургічних пацієнтів з високим ризиком, у яких фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) становить нижче 35% [30].

Також до незалежних факторів ризику розвитку СНСВ, за даними Ding W та співавт., належить вік страше 65 років, проведення АКШ в умовах штучного кровообігу, невідкладне хірургічне втручання, власне сам ШК та неефективна реваскуляризація [31].

1.1.2. Порушення ритму

Варто зазначити, що до найчастіших ускладненнь, які можуть виникати після проведення АКШ, належить післяопераційна фібриляція передсердь (ПОФП) [32]. Так, за даними Burrage PS та співавт. розвиток ПОФП

спостерігається у 5-40% пацієнтів протягом 2-4 днів після операції, причому найчастіше на другий день [33].

ПОФП погіршує гемодинаміку та збільшує ризик розвитку застійної серцевої недостатності, а також тромбоемболічних явищ. Хоча ПОФП, як правило, тимчасова, її розвиток істотно подовжує післяопераційне перебування у стаціонарі [34]. Окрім більш високого ризику інсульту, ПОФП погіршує загальне виживання (74% проти 87%) пацієнтів в пізньому післяопераційному періоді (4-5 років) [35].

Значно рідше у ранньому післяопераційному періоді зустрічаються шлуночкові аритмії, які можуть свідчити про значне ураження міокарда та вимагати додаткових методів діагностики [36].

Щодо порушень провідності, то вони також доволі часто зустрічаються після АКШ [37]. Зокрема, Bojar RM повідомляє, що у 25% пацієнтів розвиваються транзиторні порушення провідності, які, як правило, зникають через 24-48 годин, однак, в основному, вони пов’язані з використанням холодової кристалоїдної кардіоплегії [38].

В той же час, поширеність більш важких порушень провідності після АКШ, таких як атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада) тип Mobitz II та повна АВ-блокада, зустрічається надзвичайно рідко [39].

За даними Kerola T та співавт., ризик розвитку АВ-блокади після АКШ зростає із збільшенням кількості уражених коронарних судин, збільшенням тривалості ШК та перехресного перетискання аорти [40].

1.1.3. Періопераційний інфаркт міокарда

Періопераційний ІМ є важким ускладненням, що зустрічається з частотою від 2 до 10% та визначається підвищенням рівня кардіоспецифічних ферментів, появою патологічного зубця Q чи блокадою ніжок пучків Гіса [41]. В той же час, діагностика періопераційного ІМ може бути ускладнена, особливо в перші години після операції, що зумовлено інтубацією трахеї пацієнта, наявністю

залишкової дії анестетиків або болем в ділянці післяопераційної рани після стернотомії [42].

Як повідомляється у дослідження Pretto P та співавт. (2015 р.) виникнення ІМ призводить до п'ятикратного зростання летальності, а також збільшує тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та навантаження на ресурси закладів охорони здоров'я [43]. Незважаючи на вдосконалення хірургічних методів, ІМ все ще залишається головним фактором ранньої та пізньої смертності після кардіохірургічних втручань [44].

Як бачимо, незважаючи на використання сучасних кардіопротективних методик проведення АКШ супроводжується значною кількістю кардіальних ускладнень, які в подальшому призводять до зростання тривалості госпіталізації, підвищення ранньої післяопераційної летальності та зниження якості життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

1.2. Роль синдрому системної запальної відповіді та активації апоптозу у розвитку ранніх післяопераційних кардіальних ускладнень

Згідно сучасних досліджень, кардіохірургічні операції з використанням ШК, здатні викликати розвиток ССЗВ [45]. Контакт компонентів крові з чужорідною поверхнею екстракорпорального контуру, ішемічно-реперфузійні пошкодження, ендотоксемія та хірургічна травма – це далеко не весь перелік процесів, що здатні спричинити розвиток ССЗВ під час оперативного втручання [46]. У свою чергу, розвиток надмірної запальної відповіді запускає каскад апоптичних реакцій у клітинах як внутрішніх органів, так і крові [47]. Як наслідок, можуть виникати різноманітні післяопераційні ускладнення, такі як дисфункція міокарда, дихальна недостатність, неврологічна та ниркова дисфункція, порушення згортання крові, порушення функції печінки та навіть розвиток поліорганної недостатності та ін. [48].

1.2.1. Участь запального компоненту у розвитку післяопераційних ускладнень

Важливим компонентом у патогенезі ускладнень, пов’язаних зі ШК, відіграє продукція прозапальних цитокінів, значна роль у якій припадає на ІЛ-6 [49]. ІЛ-6 вважається важливим біомаркером стану серцевої діяльності та пошкодження міокарда, а також одним із запальних маркерів коронарної бляшки [50]. Більше того, за даними окремих досліджень, висока концентрація ІЛ-6 у плазмі хворих з гострим коронарним синдромом пов'язана з ризиком розвитку тяжких коронарних ускладнень [51].

Даний ІЛ реалізує свої біологічні функції двома механізмами: класичним та транс-сигнальним шляхом. Класичний механізм дії ІЛ-6 веде до активації його антизапальних та регенеративних властивостей, в той час як трас-сигнальний бере опосередковану участь у розвитку прозапальних процесів [52].

На клітинному рівні ІЛ-6 виробляється в основному активованими Т-лімфоцитами в присутності макрофагів або ж самими макрофагами, крім того певний рівень ІЛ-6 утворюється ендотеліоцитами та фібробластами [53]. На органному ж рівні вища концентрація ІЛ-6 виявлялась у коронарному синусі серця порівняно з артеріальною кров’ю [53].

Щодо впливу на серце, то, по-перше, IL-6 може стимулювати експресію адгезивних білків, хемокінів, запальними ефекторними клітинами, що в подальшому стимулює адгезію та агрегацію запальних клітин з утворенням бляшок [54]. Це, у свою чергу, сприяє посиленому утворенню вільних радикалів кисню у клітинах запалення та веде до збільшення експресії матриксної металопротеїнази, що викликає нестабільність бляшки [55].

По-друге, ІЛ-6 може активувати комплемент, тим самим впливаючи на утворення оксиду азоту та ендотеліну-1 (ЕТ-1), що призводить до дисфункції ендотелію [56].

Нарешті, ІЛ-6 може посилювати експресію тканинного фактора інгібітора активації плазміногену типу І та посилювати його активність, що призводить до порушення згортання крові з утворенням тромбів [57].

Зважаючи на те, що виникнення фібриляції передсердь та активація системи комплементу з вивільненням протизапальних цитокінів збігається в часі, це може свідчити про запальний компонент у механізмі, що запускає ПОФП [58].

Так, яскравим прикладом ролі запалення у розвитку фібриляції передсердь є дослідження Frustaci A та співавт., у якому автори виявили лімфомоноядерні інфільтрати в тканинах передсердь у 66% пацієнтів із ізольованою фібриляцією передсердь [59].

Крім того, безпосередньо причинно-наслідковий зв'язок між запаленням та розвитком ПОФП було показано Goldstein RN та співавт. на моделі стерильного перикардиту у собак, причому використання преднізолону зменшувало рівень післяопераційного С-реактивного протеїну та частоти фібриляції передсердь [60].

Схожий зв’язок між рівнем ІЛ-6 та частотою фібриляції передсердь було також встановлено і в ряді інших досліджень. Зокрема, у роботі Ucar HI та співавт. при проведенні АКШ у 49 пацієнтів, в 14 випадках (28,5%) спостерігався розвиток ПОФП, причому у даних пацієнтів виявлявся достовірно вищий рівень ІЛ-6. На основі дослідження, автори припустили, що ІЛ-6 відіграє значну роль у розвитку ПОФП [61]. Крім того, Kaireviciute D та співавт. також повідомили, що серед 100 пацієнтів, яким проводили АКШ зі штучним кровообігом, у 30 (30%) виявлялася ПОФП. У пацієнтів зі фібриляцією передсердь спостерігалися достовірно вищі рівні ІЛ-6 в порівнянні з пацієнтами без розвитку даного ускладнення [62].

Ще одним тяжким ускладненням, яке може бути зумовлене активацією запальної відповіді під час кардіохірургічних втручань є СНСВ, який пов'язаний зі зростанням захворюваності та коротко- та довготривалої летальності [63,64]. Як повідомляє Yang S та співавт. зростання рівня ІЛ-6 призводить до зниження скоротливості міокарда, що може клінічно проявлятися СНСВ в післяопераційний період [65].

Таким чином, зростання рівня ІЛ-6, а, відтак, розвиток ІЛ-6-асоційованих ускладнень та пошук способів зниження його рівня під час кардіохірургічних втручань є складним завданням для анестезіолога.

1.2.2. Значення активації апоптозу у розвитку післяопераційних ускладнень

Беручи до уваги те, що механізм апоптозу вважається запрограмованим клітинним самогубством, який забезпечує існування організму як цілого, даний вид клітинної загибелі є важливим компонентом розвитку та гомеостазу органів. Іншими словами, він тримає кількість клітин та тканин під контролем, як в нормі так і при патологічних станах [66].

Варто зазначити, що послідовність молекулярних подій, які відбуваються при апоптичній загибелі клітини, активується за участі каскаду як мінімум 10 каспаз, в тому числі цистеїну, аспартату та кислото-специфічних протеаз [67].

Загалом, апоптоз кардіоміоцитів активується рядом сигнальних шляхів та регулюється внутрішніми та зовнішніми лігандами [68].

Внутрішній шлях є основним та також відомий як «мітохондріальний» за рахунок залучення у процес мітохондріального цитохрому с [69]. Значний спектр апоптичних сигналів, включаючи оксидативний стрес, гіпоксію, фактор індукції апоптозу, аберантна експресія онкогенів, p53 та фрагменти ДНК здатні до активації внутрішнього шляху апоптозу [70]. Сімейство генів *Bcl-2* активує внутрішній шлях апоптозу та володіє як проапоптичними властивостями за рахунок Bax, Bak, Bnip3 так і антиапоптичними – Bcl-2 та Bcl-x білок. З огляду на це, розвиток процесів апоптозу залежатиме від співвідношення проапоптичних білків Bax до антиапоптичних Bcl-2, акумульованих у клітині [71].

Зовнішній шлях апоптозу активується за рахунок ліганд смерті, таких як Fas ліганти чи TNF-a, які зв’язуються з аналогічними плазмовими рецепторами на мембрані клітини [72].

Апоптоз відіграє значну роль у розвитку такихзахворювань серцево-судинної системи як гострі та хронічні ішемічні кардіопатії, ідіопатичні

кардіоміопатії, ІМ, реперфузійні ушкодження, гостра та хронічна серцева недостатність, ІХС та аритмії [73,74].

Що стосується кардіохірургічних втручань, то незважаючи на методики захисту міокарда, важкість і поширення реперфузійного ураження кардіоміоцитів залежить від стресових стимулів, тривалості ішемії міокарда та ендогенних захисних механізмів проти ішемічно-реперфузійного синдрому [75].

Також, зважаючи на активацію системної запальної відповіді під час кардіохірургічних втручань, ряд запальних медіаторів можуть активувати процеси апоптозу, включаючи вільні радикали кисню, TNF-a, вивільнення цитокінів, NO, Fas ліганди, TNF-a та нейрогуморальні фактори, такі як ангіотензин II та білок p53 [76]. Дані речовини потенціюють каскад клітинних реакцій усього організму.

Підвищені рівні ліганд смерті TNF-a та Fas у сироватці крові кардіохірургічних пацієнтів та індукція активації апоптозу після ШК, підтверджує дані щодо вторинного пошкодження міокарда на фоні самого ШК, хірургічної травми та гіпотермії [77].

Крім того, реперфузія міокарда після його кардіоплегічної зупинки також прискорює апотичний каскад [78]. Зокрема, під час ішемії кардіоміоцитів виникає зростання внутрішньоклітинної концентрації йонів Na^{+}, H_{+} та $Ca^{2+,}$ що веде до розвитку тканинного ацидозу, в той час як реперфузія викликає різку зміну потоків йонів, що посилює цитотоксичність [79].

Надлишок йонів Ca_{2+} та вільні радикали кисню активують мітохондріальні пори, через які у цитоплазму виходить цитохром с, активуючи клітинну загибель [80]. Так, Aebert H та співавт. повідомили, що сироватка крові пацієнтів після проведення ШК здатна запускати апоптичний каскад у ендотеліальних клітинах людини, в основному за рахунок зовнішнього шляху, що може спричиняти розвиток ускладнень та органну дисфункцію у таких пацієнтів [81].

Клінічно, ішемічно-реперфузійні ушкодження часто проявляються у вигляді аритмії, оглушення міокарду, СНСВ та періопераційного ІМ [82]. При цьому, варто зазначити, що гістологічні ознаки ішемічно-реперфузійного

пошкодження міокарда виявлялися при автопсії у 25-45% осіб, які померли незадовго після АКШ [83].

Таким чином, проведення ШК (за рахунок продукції прозапальних цитокінів) та перетискання аорти (за рахунок ішемічно-реперфузійного пошкодження) під час кардіохірургічних втручань опосередковано запускає два шляхи активації апоптозу, що може призвести до розвитку ранніх післяопераційних ускладнень та вимагає пошуку нових способів їх попередження.

Апоптоз міокарда, індукований ішемічно-реперфузійним синдромом, виникає також за рахунок ряду внутрішньоклітинних змін, включаючи порушення асиметричного розподілу фосфоліпідів плазматичної мембрани. Зазвичай холіновмісний ліпід фосфатидилхолін присутній як на зовнішній, так і на внутрішній стороні мембрани, тоді як амінофосфоліпіди, такі як фосфатидилсерин (ФС), концентруються на внутрішній оболонці мембранних життєздатних клітин. Під час раннього апоптозу та запальної активації клітин ФС переходить на зовнішню поверхню мембрани в результаті активованого протеолітичного ферменту каспази-3, де він функціонує як сигнал «з'їж мене» для забезпечення раннього розпізнавання та фагоцитозу [84].

Анексини – це сімейство фосфоліпід-зв'язуючих білків, і, зокрема, анексин V які оборотно, специфічно та з високою спорідненістю зв'язуються з клітинами, що експресують ФС [85]. На додаток до виявлених антитромботичних ефектів Анексину V, також відомо, що він може мати діагностичні властивості при візуалізації загибелі клітин [86,87].

Як повідомляють Matsuda R та співавт., ішемія міокарда провокує зростання ендогенного Анексину V у плазмі крові, який поглинається в зоні ішемії [88]. Після розвитку ішемії, кардіоміоцити експресують ФС на зовнішній поверхні клітинної мембрани як мінімум 6 годин. В даний період, як показали Kenis H та співавт., введення екзогенного Анексину V сприяло цитоплазматичному переміщенню та асиметрії ФС, що запускало зворотний процес апоптозу. Так, на думку авторів, Анексин V зв'язуючись з ФС

перешкоджав подальшому поглинанню клітин макрофагами та зупиняв розвиток апоптозу [89].

Крім того, Ewing MM та співавт. зауважили, що після введення Анексину V спостерігалась знижена запальна реакція, що мало потенційний терапевтичний ефекту проти гіперплазії інтими [90].

Більше того, на моделі ІМ у мишей, de Jong RCM та співавт. показали, що введення екзогенного Анексину V характеризувалося достовірним зниженням зони ІМ на 27% та зростанням ФВ ЛШ на 29% у порівнянні з контролем. Також, у даному досліджені, автори також вивчали вплив Анексину V на розвиток запальної відповіді та встановили, що введення екзогенного Анексину V достовірно знижувало продукцію ІЛ-6 макрофагами [91]. Однак точний механізм, за допомогою якого Анексин V регулює виробництво ІЛ-6 у цій ситуації, залишається предметом подальших досліджень.

В той же час, Ravassa S та співат. повідомляють що у пацієнтів із серцевою недостатністю, які проходять терапію серцевої ресинхронізації, більш високий вихідний рівень Анексину V у плазмі крові пов'язаний з нижчою ФВ ЛШ [92]. Важливо зазначити, що рівні Анексину А5 у плазмі та міокарді сильно корелюють та зростають дозозалежно [93].

Однак, на сьогоднішній день, немає жодних досліджень котрі б вивчали динаміку ендогенного Анексину V при АКШ та його вплив на клінічні результати.

1.3. Мультимодальні малоопіоїдні схеми анестезії як альтернатива стандартним схемам анестезіологічного забезпечення та її вплив на розвиток системної запальної відповіді та на активацію апоптозу

На сьогоднішній день, управління ноцицепцією при загальній анестезії під час проведення кардіохірургічних втручань майже повністю спирається на опіоїди. Хоча опіоїди є найефективнішими антиноцицептивними засобами, вони мають небажані побічні ефекти, що стало поштовхом до пошуку нових рішень

щодо періопераційного знеболення пацієнтів, зокрема розвитку мультимодальних малоопіоїдних схем анестезіологічного забезпечення [94].

1.3.1. Проблеми використання стандартної (високоопіоїдної) схеми анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних втручаннях

Схеми анестезіологічного забезпечення з високими дозами опіоїдних аналгетиків під час кардіохірургічних втручань протягом багатьох десятиліть були основою кардіоанестезії завдяки їх здатності зберігати гемодинамічну стабільність та послаблювати гормональну та метаболічну реакцію на хірургічний стрес. Так, після ряду публікацій Lowenstein E стосовно безпечності знеболення високими дозами морфіну (3 мг/кг) у 70-х роках XX століття вживання високих доз опіоїдів стало характерною особливістю кардіоанестезії [95]. Однак великі дози опіоїдів тривалої дії вимагали подовженої вентиляції пацієнтів протягом 12–24 год в ранньому післяопераційному періоді. В той же час, тривала штучна вентиляція легень та подовження перебування у відділенні інтенсивної терапії значно здорощувало вартість лікування, що вимагало пошуку якісно нових рішень [96].

Впровадження синтетичних опіоїдів, таких як суфентаніл, фентаніл та реміфентаніл в значній мірі замінили морфін під час кардіохірургічних втручань через їх коротшу тривалість дії та меншу частоту побічних ефектів, зокрема вивільнення гістаміну та депресію дихання [97,98]. Однак, як і раніше, існують значні відмінності у використанні опіоїдів залежно від медичного закладу, включаючи їх загальну дозу та власне тип опіоїдів. Крім того, у ряді сучасних досліджень повідомляється, що збільшення загальної дози опіоїдів під час кардіохірургічних втручань, незалежно від їх тривалості дії, може призвести до збільшення потреби в препаратах для післяопераційного знеболення як в лікарні, так і довгостроково через 1 рік [99,100].

Важливо відзначити, що вживання опіоїдів у післяопераційному періоді в кардіохірургії асоціювалось із підвищеним ризиком опіоїдної залежності. Так, De Hoogd S та його колеги виявили, що висока доза інфузії реміфентанілу (0,15

мкг / кг / хв) порівняно зі стандартним болюсним введенням фентанілу була пов'язана зі збільшенням споживання морфіну через 24 та 48 годин після операції. Більше того, у пацієнтів групи реміфентанілу через три місяці виявлявся достовірно частіше хронічний біль у грудній клітці (51% проти 33%, p = 0,04) в порівнянні зі стандартним болюсним введенням фентанілу [101]. Зокрема, приблизно 3,3% пацієнтів, які раніше ніколи не отримували опіоїди, продовжували вживати опіоїди більше 90 днів після кардіохірургічних втручань [102].

Схожі результати виявлялися також у дослідження van Gulik L та його колег, у якому автори продемонстрували дозозалежний ефект інтраопераційного введення реміфентанілу на виникнення хронічного болю у грудній клітці [99].

Хоча опіоїдні аналгетики забезпечують хорошу гемодинамічну стабільність, однак їх використання у пацієнтів з порушенням серцевої діяльності потребує особливої уваги. Так, незважаючи на наявність судинорозширювальних ефектів на коронарні судини, опіоїди також володіють кардіодепресивною дією. Більше того, встановлено, що у пацієнтів після АКШ на фоні введення опіоїдів виникає легенева вазоконстрикція, яка призводить до зниження функції шлуночків серця [103].

Крім того, нещодавня опіоїдна епідемія, яка виникла частково завдяки постійному періопераційному використанню опіоїдів, порушує питання щодо систематичного введення опіоїдів під час анестезії та розробки нових мало- та неопіоїдних стратегій [104].

Таким чином, зважаючи на негативні побічні ефекти опіоїдів уже давно існує тенденція до зменшення споживання опіоїдів під час несерцевої хірургії, що сприяє швидшому одужанню та зменшенню споживання наркотичних аналгетиків після операції [105,106].

Водночас, що стосується зменшення використання опіоїдів у кардіохірургії, то, насамперед, зважаючи на значну травматизацію під час кардіохірургічних втручань, воно не повинно ставити під загрозу оптимальне

анестезіологічне забезпечення для пацієнтів, а саме збереження гемодинамічної стабільності та зниження стресової реакції [103].

1.3.2. Безпечність використання мультимодальної малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних втручаннях

На сьогоднішній день, мультимодальна малоопіоїдна анестезія для контролю над болем стала важливим компонентом періопераційного ведення пацієнтів та передбачає використання адитивних або синергічних комбінацій анальгетиків для досягнення клінічно необхідного знеболення при мінімізації значних побічних ефектів, пов'язаних з більшою дозою опіоїдів [96]. Як правило, дана схема анестезіологічного забезпечення включає оптимальне поєднання непіоїдних фармакологічних препаратів та нефармакологічних втручань.

Економічна ефективність та ефективне використання медичних ресурсів після кардіохірургічних втручань стало одним із факторів, що стимулювали використання анестезіологічних схем з низькими дозами опіоїдів [94,107]. За даними Rajpal S та співавт. пацієнти, яким проводили мультимодальну анестезію, характеризувались нижчим рівнем споживання опіоїдів у порівнянні з пацієнтами, яким використовували стандартну опіоїдну анестезію [108].

Стратегії управління болем при мультимодальній малоопіоїдній анестезії стали важливими компонентами протоколів пришвидшеного відновлення після операції. Загалом, у більшості доступних мета-аналізах проводилася оцінка малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення в контексті фаст-трек хірургії, однак жоден з них не порівнював конкретно між собою схеми анестезії з використанням високих та низьких доз опіоїдів у дорослих, тому відносні ризики та переваги цих двох стратегій, на сьогоднішній день, ще повністю не встановлені [109,110].

У роботі Лоскутова ОА та співавт (2020) було показано, що використання малоопіоїдної мультимодальної анестезії характеризувалося стабільною гемодинамікою на всьому етапі проведення АКШ в умовах ШК. Зокрема, САТ

та частота серцевих скорочень (ЧСС) достовірно не відрізнялася від вихідного рівня на всьому етапі оперативного втручання [111].

Більше того, Дружина О.М. та співавт. (2019) при вивченні ефективності мультимодальної малоопіоїдної анестезії у пацієнтів старечого та похилого віку показали, що рівень кортизолу в ранньому післяопераційному періоді складав 479,3 ± 26,4 нмоль / л, що не перевищувало показників норми (до 700 нмоль / л) і свідчило про відсутність надмірної стресової активації кори надниркових залоз у відповідь на хірургічне втручання [112].

Wong WT та його колеги, у найновішому кохранівському метааналізі, зібрали дані 28 досліджень (4438 пацієнтів) і не відзначили суттєвих відмінностей стосовно ускладнень між схемами анестезіологічного забезпечення з високими та низькими дозами опіоїдів, а саме: ІМ (ВР 0,98, 95% ДІ 0,48-1,99; вісім досліджень, 1683 учасники, низький рівень доказів), інсульту (ВР 1,17, 95% ДІ 0,36-3,78; п’ять досліджень, 562 учасники, низький рівень доказів) та реінтубації трахеї (ВР 1,77, 95% ДІ від 0,38 до 8,27; п’ять досліджень, 594 учасники, низький рівень доказів) [96]. Однак даний аналіз не був зосереджений на схемах анестезіологічного забезпечення з високими та низькими дозами опіоїдів.

Greco M та його співробітники проаналізували 1473 пацієнтів з 16 рандомізованих досліджень, порівнюючи результати пацієнтів, яким вводили реміфентаніл короткої дії, та традиційні опіоїди (фентаніл та суфентаніл) [113]. Вони виявили, що введення реміфентанілу знижує рівень тропоніну, тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ) та тривалість госпіталізації загалом. Однак, як і дослідження Wong WT та співавт., ця робота спеціально не аналізувала дози опіоїдів, які застосовувалися.

Rong LQ та співавт. (2019) у великому мета аналізі, який включав 1400 пацієнтів, показали, що малоопіоїдна анестезія є безпечною та ефективною для використання у дорослих пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях, причому її ефективність не залежить від клінічних характеристик пацієнтів, типу використовуваного опіоїду та дози опіоїдів у групах з малоопіоїдною анестезією

[7]. Так, при метарегресійному аналізі автори не спостерігали впливу віку, статі чи типу опіоїдів на різницю між групами, хоча тривалість перебування в відділенні інтенсивної терапії виявлялась коротшою, коли порівнювалися опіоїди з короткою та довготривалою дією. Крім того, у досліджені не виявлялось різниці щодо вторинних клінічних результатів: періопераційної гіпотензії, потреби у вазопресорах, періопераційного ІМ та періопераційного інсульту [7]. Автори не виявили різниці у тривалості вентиляції між цими двома групами, однак після виключення досліджень, результати яких різко відрізнялися, спостерігалася тенденція до скорочення тривалості вентиляції у групі з меншими дозами опіоїдів [114].

У сукупності, отримані результати підтверджують безпеку клінічного використання схем анестезіологічного забезпечення з низькими дозами опіоїдів (короткої або тривалої дії) у кардіохірургічних хворих та підкреслюють можливість більш консервативного використання опіоїдів у кардіохірургії, враховуючи можливість швидшого одужання, нижчу вартість, наявність опіоїдної кризи та зростання наркоманії.

1.3.3. Аналіз компонентів мультимодальної малоопіоїдної анестезії та їх вплив на розвиток системної запальної відповіді

Принципові фармакологічні елементи мультимодальної схеми анестезіологічного забезпечення можуть включати комбінацію регіональної анестезії, опіоїдних анальгетиків та ненаркотичних системних анальгетиків (ацетамінофену та нестероїдних протизапальних засобів) [115]. Крім того, можуть бути додані фармакологічні ад'юванти, такі як габапентиноїди (наприклад, габапентин та прегабалін), антагоністи рецепторів N-метил D-аспартату (NMDA) (кетамін та магній), альфа-2 адренергічні агенти (клонідин, дексмедетомідин), глюкокортикоїди (дексаметазон) та інші (антидепресанти, кальцитонін, нікотин, канабіноїди та лідокаїн) [116].

Передумовою мультимодальної аналгезії є очевидна синергія між препаратами, що перешкоджають больовим шляхам у багатьох анатомічних та

фармакологічних місцях, одночасно обмежуючи побічні ефекти, зокрема завдяки опіоїд-ощадним ефектам [117].

Для проведення малоопіоїдної мультимодальної анестезії для отримання снодійного/гіпнотичного ефекту найчастіше використовуються такі внутрішньовенні загальні анестетики, як пропофол, та інгаляційний анестетик севофлуран [118]. В той же час, для забезпечення аналгетичного ефекту нами використовувалася комбінація низьких доз фентанілу, субнаркотичні дози кетаміну, інфузія дексмедетомідину та лідокаїну [119].

Лідокаїн – це місцевий анестетик та антиаритмічний засіб, який, як було показано у ряді досліджень, володіє кардіопротекторною та протизапальною дією [120]. Кардіопротекторні ефекти лідокаїну в дослідженнях на тваринах та в експериментальних дослідженнях включали зменшення частоти шлуночкових аритмій, зниження дисфункції міокарда, зменшення високоенергетичних фосфатних залишків, зменшення розміру інфаркту та апоптозу порівняно з контрольною групою.

Дані кардіопротекторні ефекти також виявлялись у пацієнтів, яким проводили АКШ в умовах ШК та під час кардіохірургічних втручань у дітей. Так, системна інфузія лідокаїну пацієнтам, яким проводили АКШ в умовах ШК з холодовою кристалоїдною кардіоплегією характеризувалася тенденцією до зниження зниження CK-MB і TnI порівняно з контрольною групою, однак різниця не досягла статистичної значущості [121].

Крім того, як показали Jin ZX та співавт., додавання лідокаїну в кардіоплегічний розчин асоціювалося із покращеним гемодинамічним профілем під час хірургічного втручання та суттєво знижувало сироваткові концентрації TnI у дітей, яким проводили кардіохірургічні втручання [122].

У досліджені на щурах показано, що лідокаїн зберігає біоенергетику мітохондрій, зменшує навантаження кальцію в мітохондріях під час реперфузії та зменшує генерацію вільних радикалів кисню як при ішемії, так і при реперфузії [123]. Більше того, лідокаїн володіє протизапальними властивостями,

включаючи пригнічення адгезії лейкоцитів і зменшення вивільнення прозапальних цитокінів [124,125].

Хоча у роботі Lee EH та співавт. не встановленого достовірного впливу інфузії лідокаїну на рівень С-реактивного білка та числа лейкоцитів після операції АКШ без застосування штучного кровообігу, однак автори відмітили достовірно нижчі рівні кардіоспецифічних ферментів у групі лідокаїну [126].

В подальшому, у досліджені de Oliveira M та співавт. (2015) застосування лідокаїну в дозах 2 мг/кг/год при АКШ зі ШК характеризувалося достовірним зниженням післяопераційної стресової відповіді, в тому числі нижчим рівнем ІЛ-6 в порівнянні з групами плацебо [127]. Встановлено також, що періопераційна інфузія лідокаїну асоціювалася зі зменшенням показників болю та споживання опіоїдів під час та до 6 годин після торакальної хірургії [128].

Що стосується кетаміну, як компоненту малоопіоїдної мультимодальної анестезії, то у багатьох дослідженнях відзначається хороший аналгетичний ефект у комбінації з низькими дозами опіоїдів [129,130]. Основні антиноцицептивні ефекти кетаміну зумовлені блокуванням глутаматних NMDA-рецепторів мембран нейронів заднього рогу спинного мозку, що запобігає надходженню ноцицептивної імпульсації в структури спинного мозку з периферії [131]. Крім того, введення кетаміну потенціює аналгетичний ефект опіоїдів, що дозволяє застосування їх нижчих доз.

Як показано у роботі Basagan-Mogol E та співавт. використання кетаміну при АКШ у дозі 2 мг/кг характеризувалося гемодинамічною стабільністю під час індукції, але у багатьох випадках викликало тахікардію [132]. Однак, як бачимо, в даному дослідженні використовувалося стандартне дозування кетаміну на індукцію. В той же час, мультимодальні малоопіоїдні схеми анестезіологічного забезпечення передбачають використання субнаркотичних доз кетаміну від 0,1 мг/кг до 0,5 мг/кг [133].

У відносно нещодавньому досліджені було виявлено також імуносупресивні ефекти кетаміну, що частково зумовлені інгібуванням

транскрипційного фактора активатора білка-1 та ядерного фактора-каппа B (NF-kB), які регулюють вироблення прозапальних медіаторів [134].

Дані про те, що кетамін впливає на імунну відповідь, базується на ранніх спостереженнях за покращенням результатів у важкохворих пацієнтів та при експериментальному септичному шоці. In vivo субнаркотична доза кетаміну спричинила дозозалежне зниження летальності зі значним зменшенням продукції TNF-α та ІЛ-6 у септичних щурів [135]. Отримані дані чітко вказують на те, що кетамін може чинити протизапальну дію in vivo. Зокрема, протизапальні ефекти кетаміну також були виявлені в клінічних умовах.

Низькі дози кетаміну (0,25–0,5 мг/кг) суттєво пригнічували інтраопераційне та післяопераційне підвищення рівня сироваткового ІЛ-6 та С-реактивного білка у пацієнтів, які перенесли АКШ в умовах ШК [13,14].

У рандомізованому подвійному сліпому проспективному клінічному дослідженні Zilberstein G та співавт. порівнювали вплив додавання малих доз кетаміну (0,25 мг/кг) під час загальної анестезії на утворення супероксиду та показали, що кетамін пригнічує збільшення продукції супероксидних аніонів нейтрофілами після АКШ [136].

Також у роботі Welters ID та співавт. встановлено, що застосування кетаміну (1 мг/кг) при АКШ характеризувалося достовірним зниженням рівнів прозапальних ІЛ, таких як ІЛ-8 та ІЛ-6, на фоні підвищення імунорегуляторного ІЛ-10 [133].

Схожі результати були також у дослідженні Lugga TS та співавт. (2017), у якому використання субнаркотичних доз кетаміну (0,5 мг/кг) при кардіохірургічних втручаннях характеризувалося достовірно нижчим рівнем ІЛ-6 та ІЛ-1b у сироватці крові в ранній післяопераційний період в порівнянні з групою плацебо [137].

Ще одним важливим компонентом мультимодальних схем у ряді досліджень виявлявся дексмедетомідин – селективний агоніст α-2-адренергічних рецепторів. Загалом, дексмедетомідин має складні гемодинамічні ефекти, специфічні для його активації пре- та постсинаптичних α-2-

адренергічних рецепторів. Дані ефекти є дозозалежними та двофазними: розширення судин при менших дозах, звуження судин при вищих дозах та початкове короткочасне підвищення АТ з подальшим більш тривалим зниженням АТ та ЧСС [138].

Оскільки ларингоскопія та ендотрахеальна інтубація провокують значну активацію симпатичної та симпатоадреналової системи, що збільшує ризик періопераційної ішемії міокарда та інфаркту, то, як повідомляє Sulaiman S. та співавт., периопераційне застосування дексмедетомідину може покращити перфузію ендокарда та зменшити ЧСС із послабленням стресової реакції [139].

Крім того, дексмедетомідин підвищує гемодинамічну стабільність, знижуючи спричинену стресом симпатоадреналу реакцію на інтубацію трахеї під час операції та під час виходу з наркозу, що відображає кращий клінічний результат [7].

Зважаючи на те, що дексмедетомідин викликає дозозалежне зниження ЧСС та АТ, одночасно зі зниженням рівня катехоламінів у плазмі, його інтраопераційне використання має суттєві переваги у пацієнтів тахікардією та з гіпертонічною хворобою. Однак ці ефекти можуть бути небажаними у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, серцевий викид яких залежить від частоти, або із захворюваннями провідної системи. Як уже згадувалось, болюсний прийом високих доз може призвести до двофазної відповіді, при цьому брадикардія та гіпертонія спричиняються початковою стимуляцією периферичних α-2B судинних рецепторів, що супроводжується центральним симпатолізом та зниженням АТ [140].

Важливою також виступає імуномодулююча активність дексмедетомідину. Так, Taniguchi T та колеги продемонстрували, що дексмедетомідин володіє інгібуючою дією на продукцію цитокінів при ендотоксемії у щурів. Дані результати свідчать про те, що одним із механізмів протизапальної дії дексмедетомідину може бути модуляція продукції цитокінів макрофагами та моноцитами [141].

Hofer S та його колеги продемонстрували, що інфузія дексмедетомідину істотно знижувала продукцію цитокінів при сепсисі, що відповідає дослідженню Коса U. та співавт., яке демонструє протективний ефект дексмедетомідину в експериментальній моделі сепсису у щурів [142,143]. Автори показали, що профілактичне введення клонідину або дексмедетомідину покращує виживання при індукованому сепсисі, що супроводжувалося зменшенням рівня прозапальних медіаторів ІЛ-1β, ІЛ-6 та фактору некрозу пухлини-α. Крім того, вони припустили, що введення центральнодіючого агоніста α-2-адренорецепторів може розглядатися як профілактичний терапевтичний варіант у пацієнтів з високим ризиком, які підлягають значним оперативним втручанням [143].

Варто також зазначити, що у кількох дослідженнях у надтерапевтичних концентраціях дексмедетомідин пригнічував продукцію кортизолу [144]. Водночас, у дослідженні MENDS, у якому концентрацію кортизолу визначали на початковому рівні та через 2 дні після припинення інфузії дексмедетомідину, не було встановлено статистично значущої різниці щодо концентрації кортизолу з контрольною групою [145]. Більше того, за даними Gerlach AT та співавт. дексмедетомідин у високих дозах (1,5 мкг/кг/год) не викликав клінічно значущого пригнічення надниркових залоз [146].

У недавньому дослідженні Sukegawa S та його колеги описали потужний інгібуючий ефект дексмедетомідину на запальну імунну відповідь, включаючи набряк, накопичення запальних клітин та продукцію фактора некрозу пухлини-альфа та циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у мишей [147].

Bekker A та його колеги висунули гіпотезу, що інтраопераційне введення дексмедетомідину може зменшити реакцію на стрес і покращити відновлення у пацієнтів, які перенесли значні оперативні втручання на хребті [148]. Автори порівнювали між собою дві групи пацієнтів з анестезією пропофолом / фентанілом / дексмедетомідином та пропофолом / фентанілом / плацебо. В обох групах рівень кортизолу в плазмі був підвищений у відділенні інтенсивної терапії, тоді як рівень С-реактивного білка підвищувався лише в перший

післяопераційний день. Дексмедетомідин суттєво знижував рівень кортизолу, однак не рівень С-реактивного білка. Крім того, дексмедетомідин затримував післяопераційне зростання ІЛ-10, однак не ІЛ-6 та ІЛ-8. Клінічно інфузія дексмедетомідину помітно покращила якість післяопераційного відновлення [148].

В іншому дослідженні вивчали протизапальну дію дексмедетомідину у щурів, використовуючи внутрішньовенну інфузію дексмедетомідину зі швидкістю 5,0 мкг/кг/год після двосторонньої тупої травми грудної клітки, спричиненої контузією легенів [149]. Дексмедетомідин не тільки суттєво модифікував гемодинаміку та зменшував інфільтрацію клітин запалення в альвеолярні простори, але також стримував спричинене травмою підвищене утворення TNF-α та IL-1β у плазмі крові.

Стосовно дослідження на людях, то Kang SH та його колеги вивчали протизапальну дію дексмедетомідину у пацієнтів, яким проводили лапароскопічну холецистектомію [150]. Пацієнти в групі дексмедетомідину отримували навантажувальну дозу 1,0 мкг/кг з подальшою інфузією дексмедетомідину 0,5 мкг/кг/год. У дослідженні дексмедетомідин знижував рівень IL-1β, TNF-α та IL-10 у плазмі крові в порівнянні з фізіологічним розчином. Рівень С-реактивного білка та кількість лейкоцитів у післяопераційний 1 день також були нижчими у групі дексмедетомідину.

Tasdogan M та його колеги провели ще одне дослідження для порівняння ефекту внутрішньовенної інфузії пропофолу та дексмедетомідину на запальну імунну відповідь та внутрішньочеревний тиск при важкому сепсисі після операції на черевній порожнині. Інфузія дексмедетомідину знижувала рівні фактора некрозу пухлини-альфа, ІЛ-1 та ІЛ-6 достовірно більше, ніж інфузія пропофолу [151].

У великому мета аналізі Li B та співавт. (2015) показали, що використання дексмедетомідину під час загальної анестезії достовірно знижувало рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та рівні фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-α), тоді як спостерігалося зростання антизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 [152].

В той же час, немає жодних досліджень котрі б ретельно вивчали застосування дексмедетомідину в кардіохірургії, тим більше в комбінації з такими середниками як кетамін та лідокаїн. Вплив комбінації даних препаратів на розвиток запальної відповіді, на післяопераційні кардіальні ускладнення, та їх аналгетичні властивості, як компонентів мультимодальної малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення, потребують подальшого вивчення.

1.4. Вибір рівня гіпотермії при проведенні аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом та його значення у розвитку післяопераційних ускладнень

На сьогоднішній день, існують значні суперечки щодо ризиків та переваг використання гіпотермії під час кардіохірургічних втручань [153,154]. ШК з його потенціалом до створення коливань температури, створює значні проблеми для церебральної оксигенації та перфузії. У людини рівень церебрального метаболізму кисню становить приблизно 20% при базальному метаболізмі: приблизно 3,5 мл/100 г/ хв [155].

Із загальної кількості церебрального метаболізму кисню 60% використовується для підтримки церебральної електрофізіологічної функції (функціональний рівень), а 40% для підтримки цілісності клітин (структурний рівень). Температура – єдиний агент, який, як відомо, впливає як на функціональний, так і на структурний рівень церебрального метаболізму кисню. Так, загальний рівень церебрального метаболізму кисню зменшується на 6%–7% на кожен градус зниження температури за Цельсієм. З іншого боку, анестетики змінюють лише функціональний рівень церебрального метаболізму кисню [156].

Гіпотермія широко використовується у відкритій кардіохірургії не тільки для захисту від періопераційної ішемії мозку, яка потенційно може розвинутися, але також і міокарда [157]. Після оклюзії коронарних артерій виникає ішемія тканин міокарда, що може призвести до його некрозу. Встановлено, що в ішемізованому робочому серці легка гіпотермія (34°C) зберігає мікросудинний потік і підтримує серцевий викид [158].

Крім збереження скоротливості міокарда після ішемії, дослідження на кролячій моделі гострого ІМ показали, що регіональна гіпотермія міокарда (32° С), ініційована за 10 хв до реперфузії і підтримувана протягом 2 год, значно покращила приплив, зменшила частоту «но-флов» феномену, зменшила некроз міокарда та розміри інфаркту [159].

У великому дослідженні, яке включало 1732 пацієнтів та в якому як кінцеві клінічні точки оцінювалися летальність та нефатальні порушення ритму після АКШ, автори не виявили достовірних відмінностей між групами з нормо-(33-37 °С) та гіпотермією (25-30 °С). Більше того, СНСВ достовірно рідше зустрічався у пацієнтів з нормотермією під час штучного кровообігу (6,1% проти 9,3%, p 0.01) [160].

Крім того, Ho KM та Tan JA у мета-аналізі 2011 року, який включав 37 досліджень з загальною кількістю 6444 пацієнтів, вивчали вплив гіпотермії на післяопераційну летальність при кардіохірургічних втручаннях [161]. Загалом, автори дійшли висновку, що нормотермія під час ШК при кардіохірургічних втручаннях у дорослих виявлялась настільки ж безпечною, як і гіпотермія. Зокрема, післяопераційна летальність достовірно не відрізнялася між групами дослідження (1,4% проти 1,9% відповідно, відносний ризик (ВР) 1,38, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,94–2,04, I2 = 0%, p = 0,10). В той же час, гіпотермія асоціювалася із підвищеним ризиком трансфузії еритроцитарної маси (ВР 1,19, 95% ДІ 1,07-1,34, I2 = 0%, p = 0,002), свіжозамороженої плазми (ВР 1,54, 95% ДІ 1,06-2,24) , I2 = 7,7%, p = 0,02) та тромбоцитів (ВР 2,53, 95% ДІ 1,26–5,06, I2 = 44%, p = 0,009). Варто зазначити, що в цьому мета-аналізі більше половини досліджень включали менше 100 пацієнтів, і тому їм бракувало адекватного обсягу вибірки для вирішення проблеми. Крім того, під нормотермією автори вважали температуру від 33.0°С до 38.0°С.

Для більш точного аналізу впливу гіпотермії на кінцеві клінічні результати, з Бази даних кардіохірургічних втручань у дорослих Асоціації торакальних хірургів Greason KL та його колегами було відібрано 142541 пацієнт, яким проводилася АКШ в умовах штучного кровообігу [162]. Залежно

від температури під час штучного кровообігу усі пацієнти розділені на 3 групи: помірна гіпотермія (≤34° С), легка гіпотермія (34-36° С) та нормотермія (> 36 ° С). Загалом, пацієнти, яким проводили ШК в гіпотермічних умовах, характеризувалися достовірно нижчою летальністю в порівнянні з нормотермією. В той же час, більший ступінь охолодження (≤34° С) не асоціювався з кращими клінічними результатами в порівнянні з легкою гіпотермією (34-36° С).

Що стосується впливу на активацію запальної відповіді, то нормотермія під час ШК супроводжувалася нижчим рівня IL-8 та нейтрофільної еластази через 12 годин після операції в порівнянні зі ШК при 28 ° С у дослідженні серед 18 пацієнтів, яким проводили АКШ [163].

Схожі результати також були показані в дослідженні Grunenfelder J та співавт., у якому серед 50 пацієнтів проведення ШК при 34°С асоціювалося зі зниженням рівнів IL-6 та IL-8 через 24 години після операції порівняно зі ШК при 24-26 ° С [164].

Однак, в інших дослідженнях достовірних відмінностей між рівнями прозапальних ІЛ не виявлялось. Зокрема, у роботі Gaudino M та співавт. не виявлено достовірних відмінностей щодо рівнів IL-6, С-реактивного білку та нейтрофілів через 24, 48 та 72 години після штучного кровообігу (28°С проти 34°С) [165]. Крім того, в іншому досліджені рівень IL-8 та кількість нейтрофілів достовірно не відрізнялися через 4, 12 та 24 години після операції (28°С проти 32°С проти 37°С) у дослідженні 60 пацієнтів [166].

Більше того, у рандомізованому контрольованому дослідженні Rasmussen BS та співавт. також не встановили достовірних відмінностей щодо впливу на системну запальну відповідь проведення ШК при 32° С та при 36° С [167].

Варто зазначити, що в усіх дослідженнях АКШ в умовах ШК проводилось з використанням кров’яної чи фармако-холодової кристалоїдної кардіоплегії, однак ми не виявили жодного дослідження котре б вивчало ефективність гіпотермії чи нормотермії при штучній електричній фібриляції серця.

Контроль балансу про- та протизапальних цитокінів є важливим елементом підтримки гомеостазу. Визначення та кількісна оцінка факторів, що впливають на вивільнення медіаторів запалення під час кардіохірургічного втручання, мають вирішальне значення для розуміння цього балансу та для попередження післяопераційних ускладнень.

Загалом, проведення АКШ в умовах як нормотермії, так і легкої гіпотермії – це безпечний підхід до кардіохірургії, який дозволяє уникнути ризиків надмірної гіпотермії, однак необхідні подальші дослідження для вивчення впливу нормотермії та легкої гіпотермії на активацію запальної відповіді при мультимодальних схемах анестезії у пацієнтів, що підлягають проведенню АКШ в умовах ШК та, відповідно, їх комбінований вплив на кінцеві клінічні результати.

Висновки до розділу 1

Незважаючи на використання сучасних кардіопротективних методик, проведення АКШ супроводжується значною кількістю ускладнень, які в подальшому призводять до зростання тривалості госпіталізації, підвищення ранньої післяопераційної летальності та зниження якості життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

Важливе значення в патогенезі даних ускладнень відводиться розвитку системної запальної відповіді та активації апоптозу. Крім того, ще одним фактором розвитку післяопераційних ускладнень, за даними нашого огляду, можуть виступати високі дози опіоїдів.

У сукупності проаналізовані дослідження підтверджують безпеку клінічного використання схем анестезіологічного забезпечення з низькими дозами опіоїдів (короткої або тривалої дії) у кардіохірургічних хворих та підкреслюють можливість більш консервативного використання опіоїдів у кардіохірургії, враховуючи можливість швидшого одужання, нижчу вартість, наявність опіоїдної кризи та зростання наркоманії.

Крім забезпечення належного аналгетичного ефекту, кожен з компонентів мультимодальної анестезії може володіти імуносупресивними ефектами, знижуючи розвиток системної запальної відповіді. В той же час, існує обмежене число досліджень, котрі б ретельно вивчали вплив комбінації дексмедетомідину, кетаміну та лідокаїну на розвиток запальної відповіді та пов’язаних з нею післяопераційних ускладнень.

Ще одним можливим фактором, від котрого залежить розвиток запальної відповіді, може виступати рівень гіпотермії при ШК. Хоча з даних літератури встановлено, що проведення АКШ в умовах як нормотермії, так і легкої гіпотермії вважається безпечним, однак необхідні подальші дослідження для вивчення впливу гіпотермії/нормотермії на активацію запальної відповіді при мультимодальних схемах анестезії та їх комбінований вплив на кінцеві клінічні результати.

РОЗДІЛ 2
ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження виконано у Державній установі «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, яка є клінічною базою кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (зав. кафедри – д. мед. н., проф. О.А. Лоскутов) в період з 2019 по 2021 рр.

Дослідження схвалено Комісією з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (Протокол засідання комісії з питань етики № 10 від 05.11.2018 р.).

Схема даного дослідження наведено на рисунку 2.1.

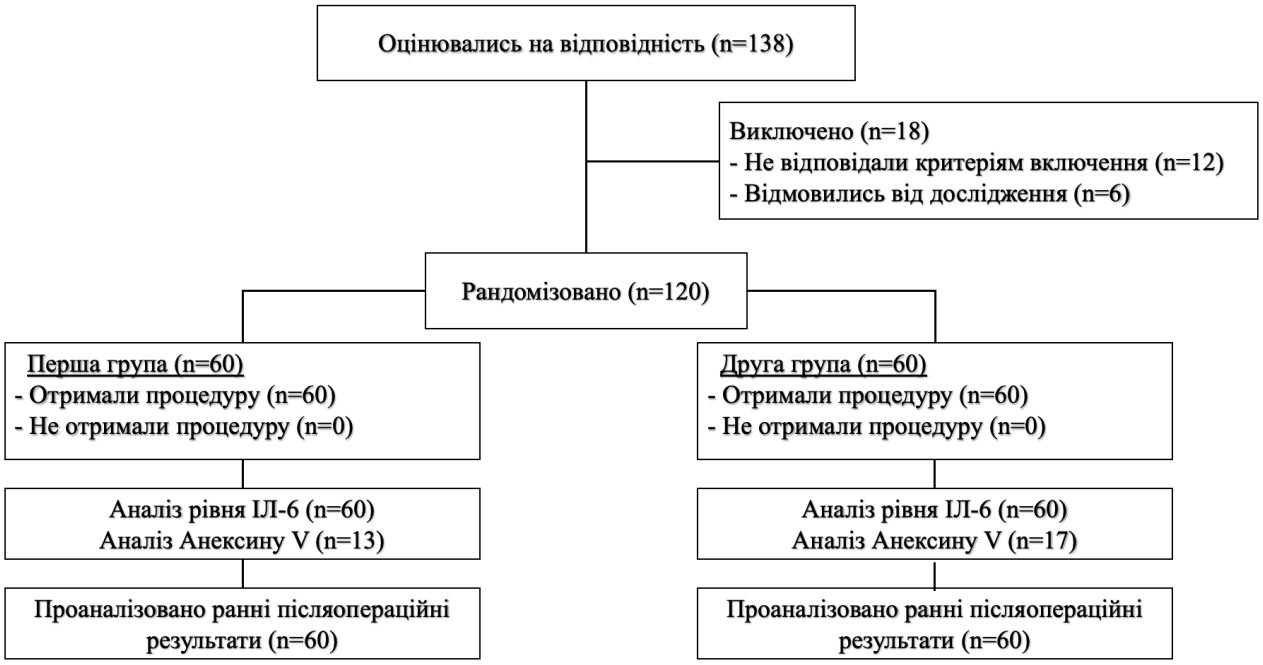


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Так, **І етапом** дослідження був відбір пацієнтів, яким виконуватиметься АКШ в умовах ШК віком від 40 до 65 років та поділ їх на 4 групи дослідження

залежно від схеми анестезіологічного забезпечення та рівня температури тіла при штучному кровообігу по 30 пацієнтів в кожній групи .

На **II та III етапі** дослідження проводилося анестезіологічне забезпечення та ШК. На цьому етапі, крім стандартних інтраопераційних лабораторних тестів, проводився забір крові на визначення рівня системної запальної відповіді (ІЛ-6) та активації апоптозу (Анексин V) до введення анестетиків та в кінці операції після закінчення ШК.

Нарешті, на **IV етапі** проводився аналіз ранніх післяопераційних ускладнень та їх зв'язок з розвитком системної запальної відповіді та активацією апоптичних реакцій.

Для вирішення завдань, поставлених у роботі, нами було відібрано 120 пацієнтів, яким було показане проведення АКШ в умовах ШК віком від 40 до 65 років.

Критеріями виключення з дослідження виступали:

- Відмова пацієнтів від дослідження;
- Пацієнти з ІХС, яким будуть виконуватись планові втручання з приводу АКШ без ШК;
- Вік пацієнтів >65 років;
- Наявність повторних кардіохірургічних операцій в анамнезі;
- Наявність цукрового діабету 1 та 2 типу;
- Наявність гострого порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі;
- Наявність ФВЛШ менше 30%;
- Оцінка за EuroSCORE II <5%;
- Необхідність проведення додаткового втручання на серці, що виявилась інтраопераційно.

Серед 120 пацієнтів, включених у дослідження, частка осіб чоловічої статі складала – 71,7% (86 осіб) , тоді як жіночої статі – 28,3% (34 особи) (рис. 2.2).

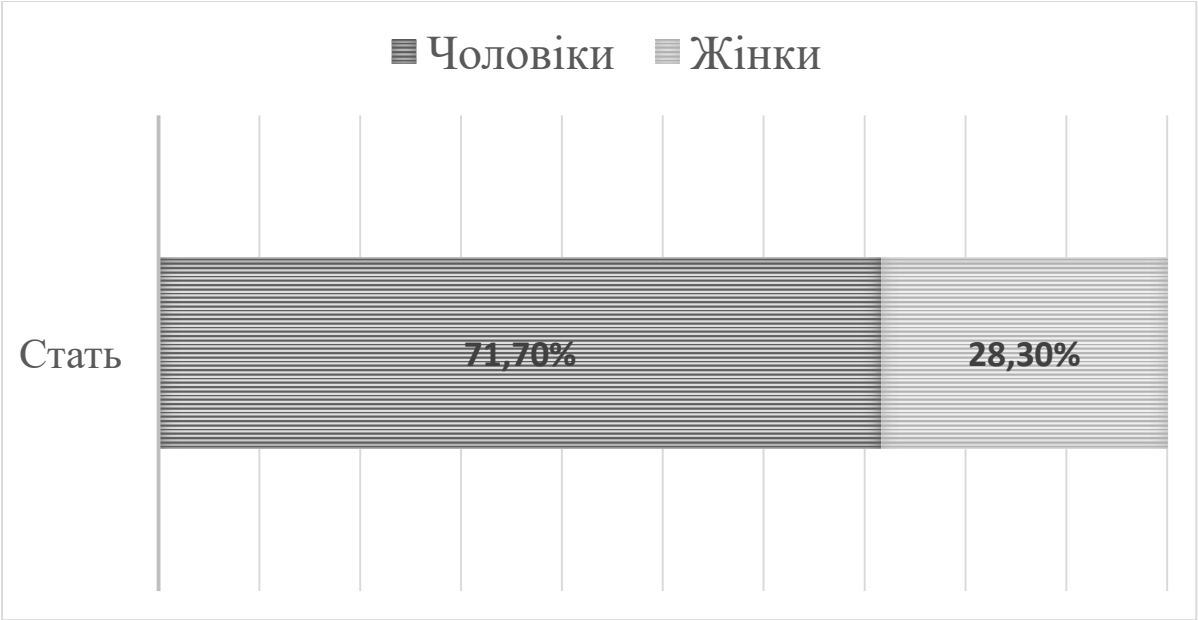


Рис. 2.2 Розподіл пацієнтів, включених у дослідження, залежно від статі, n=120

Медіана віку для пацієнтів, включених у дослідження, складала 59,0 (55;62) років, причому мінімальний вік пацієнтів складав 48 років, максимальний – 64 роки (рис. 2.3).

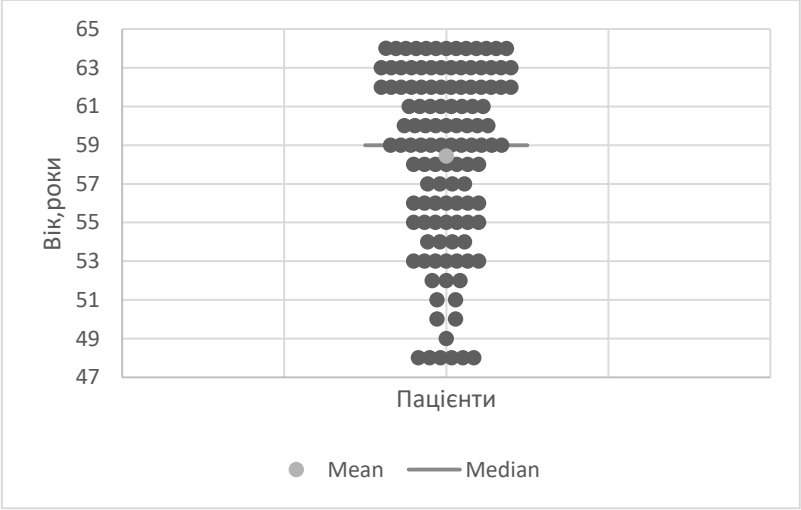


Рис. 2.3 Вікова структура пацієнтів, включених у дослідження, залежно від віку, n=120

При аналізі антропометричних показників встановлено, що середня маса тіла пацієнтів складала 97,1±16,7 кг, причому мінімальна маса тіла виявлялася на рівні 56 кг, максимальна – 127 кг (рис. 2.4).

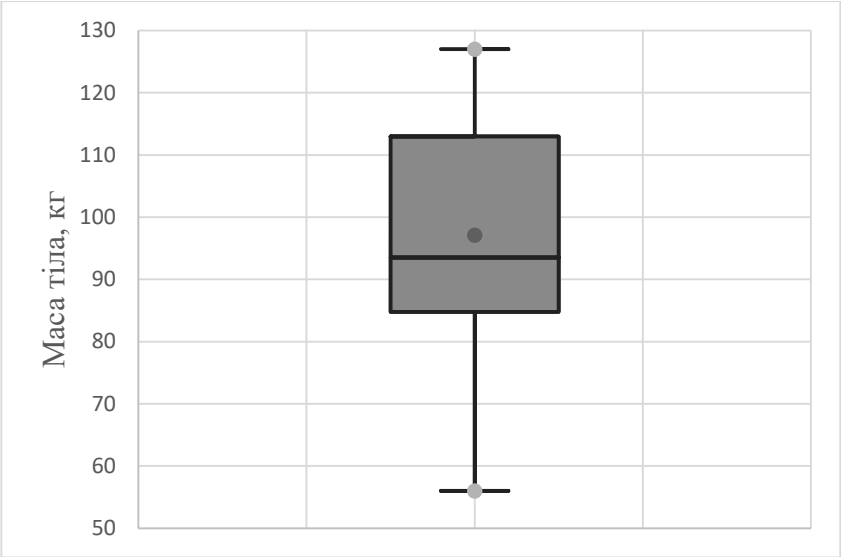


Рис. 2.4 Середня маса тіла (кг) пацієнтів включених у дослідження, n=120

Середній зріст пацієнтів складав 178,3±8,5, причому мінімальний зріст визначався на рівні 162 см, максимальний – 194 см (рис. 2.5).

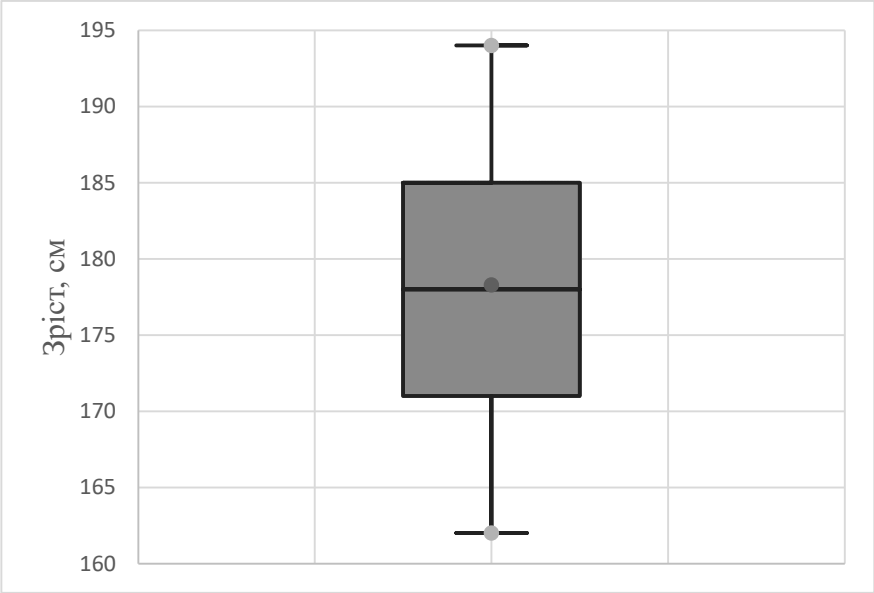


Рис. 2.5 Середній зріст (см) пацієнтів включених у дослідження, n=120

Загалом, у обстежених пацієнтів індекс маси тіла складав 30,7±5,7 кг/м^2 (від 18,5 кг/м^2 до 37,9 кг/м^2), площа поверхні тіла – 2,1±0,2 м^2 (від 1,6 м^2 до 2,4 м^2).

Скарги пацієнтів при госпіталізації наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Скарги при госпіталізації пацієнтів, включених у дослідження, n=120

Скарги	Кількість пацієнтів (%)
Задишка при фізичному навантаженні	59 (49,2%)
Задишка у спокої	27 (22,5%)
Біль в ділянці серця за типом неінтенсивної кардіалгії	79 (65,8%)
Перебої в роботі серця	21 (17,5%)
Підвищення артеріального тиску	75 (62,5%)

Крім того, при оцінці за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) II ФК виявлявся у 51 пацієнта (42,5%), III ФК – у 69 пацієнтів (47,5%) (рис.2.6).

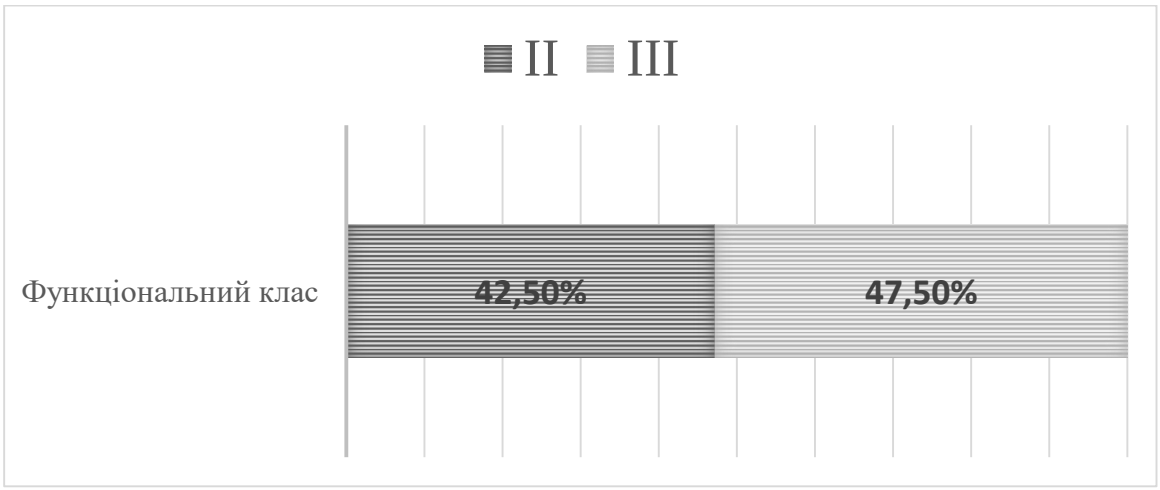
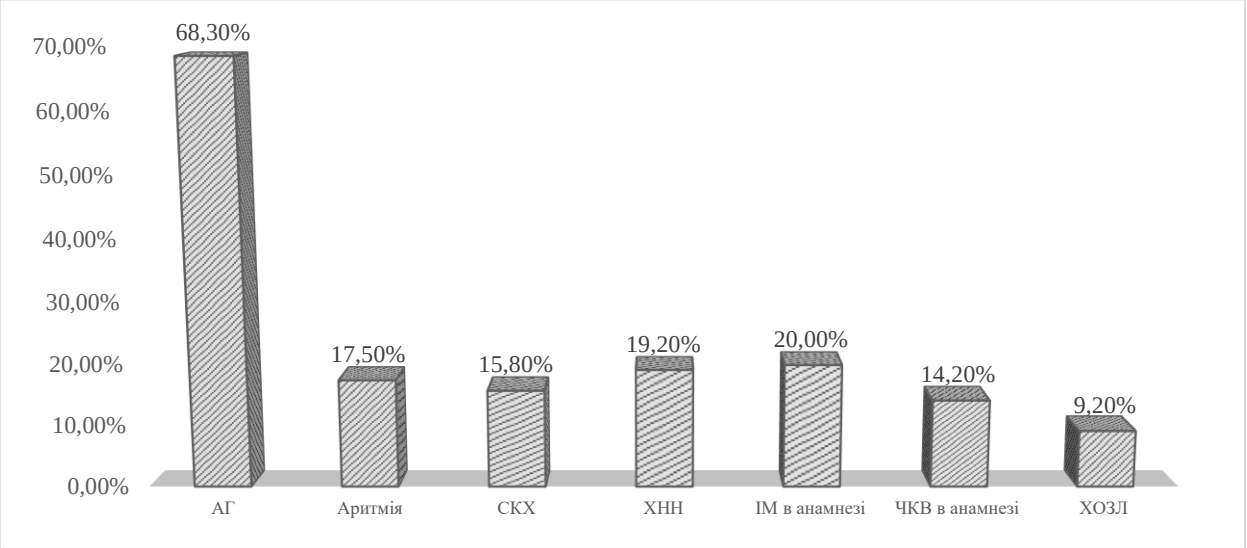


Рис. 2.6 Розподіл пацієнтів, включених у дослідження, залежно від функціонального класу за NYHA, n=120

Діагноз ІХС виставлявся на підставі анамнезу захворювання, скарг, клінічних ознак, лабораторних показників та інструментального обстеження, що включало: ЕКГ, ехокардіографію (Ехо-КГ) та коронарографію. Тривалість хвороби на час дослідження складала від 5 до 13 років, в середньому 7,1 ± 0,8 років.

Крім основного захворювання, у 82 (68,3%) пацієнтів спостерігалися супутні захворювання (рис. 2.7).

Так, на першому місці виявлялася артеріальна гіпертензія (АГ) у 82 (68,3%) пацієнтів, на другому – хронічна ниркова недостатність – у 23 (19,2%) пацієнтів та на третьому – аритмія у 21 (17,5%) пацієнта. Варто також зазначити, що у 24 (20,0%) пацієнтів виявлявся перенесений ІМ в анамнезі та у 17 (14,2%) – черезшкірні коронарні втручання в анамнезі.



Примітки. АГ – артеріальна гіпертензія; СКХ – сечо-кам'яна хвороба; ХНН – хронічна никова недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ЧКВ – черезшкірні коронарні втручання; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

Рис. 2.7 Частота супутніх захворювань у пацієнтів, включених у дослідження, n=120

З метою однорідності досліджуваних груп нами проаналізовані пацієнти, ризик втручання серед яких складав до 5% за Європейською системою оцінки ризику оперативного втручання II (EuroScore II) [168]. Оцінка операційного ризику за EuroSCORE II становила 3,1±1,2% (від 0,7% до 4,9%) (рис. 2.8).

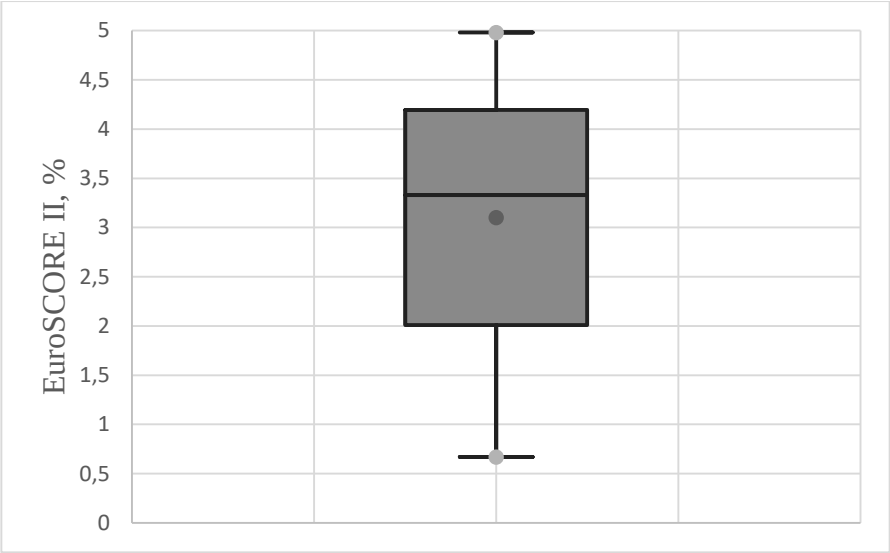


Рис. 2.8 Середня оцінка за EuroSCORE II (%) пацієнтів включених у дослідження, n=120

Під час проведення ЕКГ у обстежених пацієнтів реєструвалися ознаки ішемії, порушення ритму та провідності (табл. 2.2). Зокрема, найчастіше виявлялася депресія/елевація сегмента ST у 73 (60,8%) осіб, одиничні шлуночкові екстрасистоли у 17 (14,2%) випадках та неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса у 11 (9,2%) випадках. У більшості пацієнтів (96,7%) фіксувався синусовий ритм.

Таблиця 2.2

Результати ЕКГ-дослідження обстежених пацієнтів, n=120

ЕКГ-ознаки	Кількість пацієнтів	
	абсолютна	%
Синусовий ритм, n (%)	116	96,7%
Фібриляція передсердь, n (%)	4	3,3%
Депресія/елевація сегмента ST, n (%)	73	60,8%
Одиничні шлуночкові екстрасистоли	17	14,2%
Неповна блокада ЛНПГ, n (%)	11	9,2%
Неповна блокада ПНПГ, n (%)	8	6,7%
АВ-блокада, n (%)	4	3,3%

Примітки. АВ-блокада – атріо-вентрикулярна блокада; ЛНПГ – ліва ніжка пучка Гіса; ПНПГ – права ніжка пучка Гіса.

При аналізі даних Ехо-КГ встановлено, що пацієнти, відібрані для дослідження, не мали виражених порушень з боку скоротливої функції серця (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Результати Ехо-КГ обстежених пацієнтів, n=120

ЕКГ-ознаки	Значення
ФВ, % (M±sd)	47,4±6,4
КДО, мл (M±sd)	146,3±20,5
КСО, мл (M±sd)	53,4±5,4

Примітки. ФВ – фракція викиду; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КСО – кінцево-систолічний об'єм; УО – ударний об'єм.

В той же час, проведення коронарографії показало, що у більшості пацієнтів (73,3%) наявний стеноз передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), на другому місці (61,7%) – стеноз в басейні правої коронарної артерії (ПКА), далі – стеноз в басейні огинаючої гілки лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА) (49,2%) та в басейні стовбура лівої коронарнорї артерії (СЛКА) (31,7%).

Таблиця 2.4

Результати коронарографії у обстежених пацієнтів, n=120

Стеноз у басейні коронарних артерій	Кількість пацієнтів	
	абсолютна	%
СЛКА, n (%)	38	31,7%
ОГ ЛКА, n (%)	59	49,2%
ПМШГ ЛКА, n (%)	88	73,3%
ПКА, n (%)	74	61,7%

Примітки. СЛКА – стовбур лівої коронарної артерії; ОГ ЛКА – огинаюча гілка лівої коронарної артерії; ПМШГ ЛКА – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії; ПКА – права коронарна артерія.

Варто зазначити, що у 56 (46,7%) пацієнтів спостерігався стеноз у басейні двох та у 64 (53,3%) – в басейні трьох коронарних судин. Відповідно, до

результатів коронарографії пацієнтам було рекомендовано проведення АКШ в умовах ШК з накладенням 2-3 аортокоронарних анастомозів (2.9).

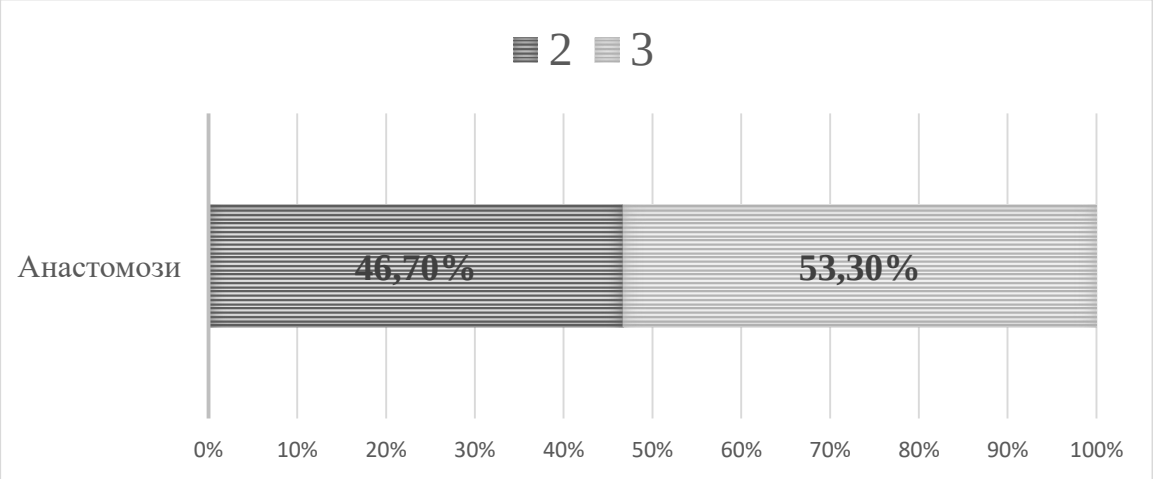


Рис. 2.9 Розподіл пацієнтів, включених у дослідження, залежно від кількості аорокоронарних анастомозів, n=120

Залежно від схеми анестезіологічного забезпечення усі пацієнти були розділені на 2 групи – перша група з малоопіоїдною мультимодальною схемою анестезіологічного забезпечення (60 осіб) та другу групу з стандартною схемою анестезіологічного забезпечення (60 осіб). Кожна з груп залежно від рівня температури тіла при ШК поділена на 2 підгрупи – нормотермічну (35-37°С) та гіпотермічну (32-35°С).

Таблиця 2.5

Розподіл пацієнтів залежно від схеми анестезіологічного забезпечення та рівня гіпотермії, n=120

Схема анестезії / Режим температури	Перша група	Друга група
Нормотермія	30 (25,0%) осіб	30 (25,0%) осіб
Гіпотермія	30 (25,0%) осіб	30 (25,0%) осіб

Усі групи дослідження були однорідними при порівнянні періопераційних показників (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Періопераційні характеристики досліджуваних груп

Параметри	Перша група		Друга група	
	Нормотермія (n=30)	Гіпотермія (n=30)	Нормотермія (n=30)	Гіпотермія (n=30)
Тривалість операції, хв.	205,1±16,7	210,6±19,8[1]	211,7±18,9	214,7±19,3[2]
Тривалість анестезії, хв.	224,6±14,4	225,1±21,7[1]	222,4±17,0	221,5±16,5[2]
Кількість анастомозів:				
- 2, n (%)	12 (40,0%)	10 (33,3%)[1]	14 (46,7%)	12 (40,0%)[2]
- 3, n (%)	18 (60,0%)	20 (67,7%)[1]	16 (53,3%)	18 (60,0%)[2]
Тривалість ШК, хв.	83,4±11,7	83,9±11,1[1]	84,9±12,9	82,3±11,7[2]
Тривалість перетискання аорти, хв.	25,1±5,1	25,3±5,4[1]	22,6±5,5	24,4±5,9[2]

Примітки. ШК- штучний кровообіг; [1] – p>0,05 – в порівнянні між пацієнтами з нормотермією та гіпотермією першої групи; [2] – p>0,05 – в порівнянні між пацієнтами з нормотермією та гіпотермією другої групи

2.2. Методи дослідження

Усім обстеженим пацієнтам проводився стандартний перелік лабораторних та інструментальних методів дослідження, прийнятих у Державній установ «Інститут серця Міністества охорони здоров'я України» при госпіталізації, підготовці до оперативного втручання, в ранньому післяопераційному періоді та перед випискою.

2.2.1. Протокол передопераційного обстеження пацієнтів

При госпіталізації проводився збір скарг та анамнезу, загальний огляд, аускультація та перкусія серця, легень та печінки, визначали антропометричні показники: зріст (в метрах) і вагу (в кг) хворого з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = m/h^2 (\text{кг/м}^2), \qquad (2.1)$$

де: m – маса тіла в кг; h – зріст в метрах

Протокол передопераційного обстеження передбачає такі інструментальні дослідження:

- ЕКГ;
- Ехо-КГ;
- фіброезофагогастродуоденоскопія;
- рентгенографія органів грудної порожнини;
- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини;
- ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок, а також судин шиї та голови з метою виключення клінічно-значущого стенозу внутрішніх сонних артерій;
- коронаро-вентрикулографія.

У передопераційному періоді та в подальшому у динаміці виконувались такі лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові; біохімічний аналіз крові; коагулограма; аналіз крові на RW та вірусні гепатити В і С; визначення групи крові та резус-фактору; кислотно-основний стан та гази крові.

При потребі проводили додаткові методи дослідження та консультації суміжних спеціалістів.

2.2.2 Інтраопераційний моніторинг показників серцевої діяльності

Інтраопераційне моніторування ЕКГ, ЧСС, АТ, центрального венозного тиску, температури в дистальному відділі стравоходу здійснювали на моніторних системах «Intellsvue MP50» фірми «Phillips» (Нідерланди). При цьому за рахунок катетеризації a. radialis фіксувався інвазивний АТ, тоді як за рахунок катетеризації внутрішньої яремної вени – центральний венозний тиск.

2.2.3 Ехокардіографічна оцінка функціонального стану серця та системної гемодинаміки

Для аналізу вихідних даних щодо гемодинамічних показників та їх динаміки у роботі застосовувалось Ехо-КГ на апаратах «Aplio XG SSA-770A» компанії «Toshiba» (Японія) з використанням датчиків із частотою випромінювання 2,5-5,0 МГц.

Визначення ударного об'єму (УО) визначали шляхом різниці між кінцево-діастолічний об'ємом (КДО) та кінцевим систолічним об'ємом (КСО):

$$УО = КДО – КСО \quad (2.2).$$

ФВ ЛШ визначалась за формулою Тейхольца:

$$ФВ\ ЛШ = УО / КДО \times 100\% \quad (2.3).$$

2.2.4 Коронаровентрикулографія

Коронаровентрикулографію проводили з допомогою ангіографічних установок «Siemens Axiom» (Німеччина) з використанням трансфеморального доступу. Залежно від відношенням ширини максимального звуження просвіту в зоні ураження до ширини просвіту неураженої ділянки судини визначався ступінь обструкції коронарної артерії, що фіксувалося у відсотках. Стеноз >50% отвору КА вважався гемодинамічно значним.

2.2.5 Контроль церебральної оксигенації

На всьому етапі операції проводився контроль церебральної оксигенації з використанням апарату INVOS System (Somanetics Corp.). Для цього на обидві половини чола накладалися датчики, за рахунок яких на монітор апарату INVOS System безперервно виводився показник церебральної оксигенації – rSO_2. Підтримка церебральної оксигенації здійснювалася в межах 60-75%.

2.2.6 Аналіз киснево-транспортної функції крові

Для аналізу киснево-транспортної функції крові впродовж операції застосовували газовий аналізатор «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Данія), при цьому фіксувалися такі параметри як рівень парціального тиску кисню (p_aO_2) та вуглекислого газу (p_aCO_2) в артеріальній крові, рівень парціального тиску кисню (p_vO_2) та вуглекислого газу (p_vCO_2) у венозній крові, вміст гемоглобіну в крові (Hb), кисневу ємність крові (ctO_2), від'ємний десятинний логарифм концентрації водневих йонів (pH), дефіцит буферних основ (Base) та фактична концентрація йонів бікарбонату у крові (HCO_3^-).

2.2.7 Біохімічні лабораторні дослідження

Дослідження біохімічних показників крові у проводили з використанням гематологічного автоматичного аналізатора Systex XS 500 (Японія) та біохімічного автоматичного аналізатора Cobas Integra 400 (Німеччина) до операції та в післяопераційному періоді.

2.2.8 Методика визначення ІЛ-6

Забір крові з центрального венозного катетера проводився до початку анестезіологічного забезпечення в передопераційній та одразу після зведення груднини. Рівні ІЛ-6 визначались у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартного комерційного набору реактивів «IL-6 ELISA» («Diaclone», Франція) згідно з інструкціями фірми виробника. При статистичній обробці значення цитокінів, що виходили за нижню межу чутливості методу (<2 пкг/мл), приймалися за 1 пкг/мл.

2.2.9 Методика визначення Анексину V

Забір крові з центрального венозного катетера проводився до початку анестезіологічного забезпечення в передопераційній та одразу після зведення груднини. Зразки сироватки та плазми зберігали при температурі -20 ° С до

аналізу у спеціальній холодильній камері. Анексин V у плазмі крові вимірювали за допомогою комерційно доступного імуноферментного аналізу Annexin V (Zymutest Annexin V, Hyphen BioMed, Франція) із стандартним діапазоном 0,5–10,7 пг / мл та чутливістю 0,1 пг / мл. При статистичній обробці значення Анексину V, що виходили за нижню межу чутливості методу, приймалися за 0,05 пкг/мл.

2.3 Протокол проведення анестезії та штучного кровообігу

На основі схеми анестезіологічного забезпечення усіх пацієнтів було поділено на дві групи:

Перша група (60 пацієнтів) – індукція складалася із внутрішньовенного введення пропофолу в дозі 1,5 мг/кг по 40 мг з інтервалом 10-15 сек. Після введення гіпнотиків, усі хворі довенно отримували фентаніл в дозі 1-1,5 мкг / кг. Після досягнення адекватного рівня анестезії, м'язова релаксація досягалася внутрішньовенним введенням піпекуронія броміду в дозі 0,1 мг/кг, після чого виконували інтубацію трахеї. Для підтримки анестезії використовували інгаляцію севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно вікового показника мінімальної альвеолярної концентрації (МАК). Цільову концентрацію севофлурану розраховували за формулою:

$$MAC_{awake} = 0{,}34 \times MAC_{tabl} \times 2 \qquad (2.4),$$

де MAC_{tabl} – табличне значення мінімальної альвеолярної концентрації залежно від віку.

Перед початком оперативного втручання внутрішньовенно додавали субнаркотичну дозу кетаміну (0,5 мг/кг) і лідокаїн 1 мг/кг болюсно, з одночасним налагодженням безперервної інфузії останнього в дозі 1,5-2 мг/кг/год і дексмедетомідину 0,7 мкг/кг/год. Інфузію лідокаїну продовжували по ходу всієї операції до надходження пацієнта у ВІТ. Підтримка аналгезії під час оперативного втручання проводилося довенним введенням фентанілу. Доза

фентанілу, яка була використана на весь час анестезіологічного забезпечення, склала 1,0-2,0 мкг / кг / год.

Друга група (60 пацієнтів) – передбачала застосування стандартної схеми анестезіологічного забезпечення. Індукція в анестезію у пацієнтів цієї групи полягала у внутрішньовенному введенні пропофолу в дозі 1,5 мг/кг 40 мг з інтервалом 15–20 секунд. Після введення анестетиків усім пацієнтам також довенно вводили фентаніл у дозі 1–1,5 мкг/кг. Після досягнення адекватного рівня анестезії м'язову релаксацію досягали внутрішньовенним введенням піпекуронію броміду в дозі 0,1 мг/кг з наступною інтубацією трахеї. Підтримка анестезії – севофлуран 1-1,5 МАК, для знеболення використовувався фентаніл у дозі 8–10 мкг/кг/год, міорелаксація – піпекуронію бромідом у дозі 0,1 мг/кг.

Належний рівень анестезії оцінювався як за рахунок клінічних показників, таких як рухи очних яблук та ін., так і на основі показників гемодинаміки.

Під час операції ШВЛ проводилася з використанням наркозних апаратів фірми «Dräger» (Німеччина) по напівзакритому контуру в режимі нормовентиляції. При цьому розрахунковий дихальний об'єм складав 8 мл/кг маси тіла, тоді як частота дихальних рухів підтримувалася на рівні 10-12 вдихів за 1 хв. Параметри вентиляції корегували відповідно до результатів аналізів газового складу артеріальної крові.

До початку ШК внутрішньовенно вводилося 300 ОД/кг маси тіла гепарину. Надалі, при значенні активованого часу згортання крові більше 460 с проводилася канюляція правого передсердя та висхідної аорти. Після постановки канюль розпочинався ШК, який проводився на апараті штучного кровообігу (АШК) «Terumo System 1» з підтримкою продуктивності апарату на рівні, що дозволяв би DO_2 не менше 272 мл/хв/м^2 та який визначався за формулою:

Продуктивність АШК (л/хв/м^2) = 272 мл/хв/м^2 / 1,34 / Hb (г/л) (2,5),

де Hb – значення гемоглобіну.

Поділ пацієнтів на групи залежно від гіпотермії проводився відповідно до класифікації рівня гіпотермії при штучному кровообігу, згідно з якою нормотермія вважається при температурі від 35°С до 37°С, легка гіпотермія – від

32°С до 35°С, помірна гіпотермія – від 28°С до 32°С та глибока гіпотермія – нижче 28°С [169].

У нашому досліджені використовувалися нормотермія (35-37°С) та легка гіпотермія (32-35°С), які досягалися за рахунок застосування терморегулюючого пристрою Maquet HCU 40. Охолодження та зігрівання відбувалося за рахунок подачі на теплообмінник, який розміщений в оксигенаторі, води певної температури, яка виставлялася на теплообміннику. Охолодження та зігрівання пацієнтів проводилось відповідно до спільних рекомендацій Асоціації торакальних хірургів, Асоціації серцево-судинних анестезіологів та Американської аоціації екстракорпоральних технологій [170]. Відповідно до рекомендацій, проводився моніторинг температури крові на артеріальній лінії та на венозній лінії АШК. При цьому температурний градієнт між кров'ю, яка надходить до пацієнта від АШК (артеріальна лінія), і кров'ю, яка надходить від пацієнта до АШК (венозна лінія) під час зігрівання підтримувався на рівні не більше 4°С. Швидкість зігрівання складала не більше 0,5°С/хв.

З метою кардіопротекції при АКШ застосовувалася штучна електрична фібриляція серця (ШЕФ), що досягалася використанням апарату змінного струму («Shtocer» Німеччина), на фоні збереження адекватної перфузія коронарних судин.

2.4 Статистичний аналіз отриманих даних

Для статистичного аналізу отриманих даних використовувався персональний компютер та програма статистичної обробки даних «XL-STAT». У роботі проаналізована вибірка осягом 120 спостережень, дана вибірка залежно від схеми анестезіологічного забезпечення була розділена на 2 групи. У першій та другій групі також виділені 2 підгрупи (з нормотермією – 30 пацієнтів та з гіпотермією – 30 пацієнтів). Частота пропущених ознак складала менше 1%.

Мінімальна кількість вибірки розраховувалась згідно з формулою [171]

$$n = \frac{t^2 S^2 N}{N\Delta^2 + t^2 \sigma^2} \qquad (2.4)$$

де n – обсяг вибірки; N – обсяг генеральної сукупності; t – нормоване відхилення, яке визначається виходячи з обраного рівня довірливості; S^2 – дисперсія випадкової величини; Δ – припустима межа похибки.

Кількість пацієнтів, які відповідали критеріям включення, за попередні два роки до початку дослідження у ДУ «ІС МОЗ України» складало – 157 та 169 осіб. З огляду на це, середнє значення цих цифр ми прийняли за обсяг генеральної сукупності – 163. Таким чином, при довірчому інтервалі 95% та допустимій межі похибки ±5% мінімальна кількість вибірки складала (2,5):

$$n = \frac{1{,}96^2 \times 0{,}5^2 \times 163}{163 \times 0{,}025^2 + 1{,}96^2 \times 0{,}5^2} = 115 \qquad (2.5)$$

Збір даних проводився до операції, під час операції та в ранньому післяопераційному періоді. На передопераційному етапі аналізувались демографічні показники (вік, стать, маса тіла), функціональний стан за NYHA, ехокардіографічні показники (ФВ ЛШ та КДО), лабораторні показники (гемоглобін), та наявність в анамнезі ІМ чи черезшкірних коронарних втручань, наявність артеріальної гіпертензії.

Інтраопераційні дані включали гемодинамічні показники (ЧСС та АТ), показнки кисневої-транспортної функції крові (p_aO_2, p_aCO_2, p_vO_2, p_vCO_2, Hb, ctO_2), кислотно-основного стану (pH, Base, HCO_3^-) глюкози, лактату, рівнів ІЛ-6 та Анексину V.

Ранній післяопераційний період включав аналіз таких даних, як рівнів тропоніну, рівнів креатиніну та лактату, тривалості ШВЛ, потреби у реінтубації, частоти кардіальних укладнень (ПОФП, СНСВ), потреби в інотропних препаратах, шлуночкової такхікардії чи фібриляції шлуночків, AV-блокад), тривалості перебування у ВІТ та загальної тривалості госпіталізації.

Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (М) за результатами кожного дослідження ± стандартне відхилення (SD). При ненормальному розподілі результатів вони подавалися як Медіана (Me) та 1-й (Q_{25}) і 3-й (Q_{75}) квартиль – Me (Q_{25}; Q_{75}).

Виявлену частоту ознак наводили у відсотках, крім того визначали середню похибку процента (Sp). При нормальному розподілі даних для визначення достовірності статистичних показників використовувався t-критерій Стьюдента, в той же час при відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна-Уітні та W-критерій Вілкоксона. Різниця вважалася істотною при рівні $p < 0,05$.

Також у роботі для аналізу зв’язку між даними використовувався метод розрахунку кореляції рангів Спірмена. Так, при значеннях коефіцієнт Спірмена

- $r \leq 0,25$ виявлялась слабка кореляція,
- $0,25 \leq r \leq 0,75$ – кореляція помірної сили,
- $r \geq 0,75$ фіксувалася сильна кореляція [172].

Двокроковий регресійний аналіз методом найменших квадратів використовувався для аналізів предикторів розвитку СНСВ та ПОФП.

Для аналізу залежності клінічних даних від лабораторних показників проводився також однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Гіпотеза, що перевіряється, полягає в тому, що різниці між групами немає. При істинності нульової гіпотези оцінка дисперсії, пов'язаної з внутрішньогруповою мінливістю, повинна бути близькою до оцінки міжгрупової дисперсії. При хибності – значно відхилятися.

Для оцінки діагностичної цінності рівнів ІЛ-6 використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic analysis). Результат представляли як значення площі під ROC-кривою, побудованою на значеннях показників чутливості (Se) і специфічності (Sp) тесту, із зазначенням 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Чим вище площа під кривою (Area Under Curve (AUC)), тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест. Максимальне значення AUC становить 1,0. При значенні AUC, рівному 0,5, прогностична цінність відсутня.

Висновки до розділу 2

Розмір вибірки, зібрані дані та методи статистичного дослідження, які використовувалися у роботі, дозволили адекватно оцінити результати дослідження для належного виконання завдань та досягнення мети роботи.

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ РІЗНОМУ РІВНІ ГІПОТЕРМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АОРТОКОРОНАРНИМ ШУНТУВАННЯМ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

У даному розділі висвітлюються питання стосовно впливу малоопіоїдної та стандартної схем анестезіологічного забезпечення при нормотермії та при помірній гіпотермії на рівень запальної імунної відповіді та її залежність від інтраопераційних факторів. Рівень запальної імунної відповіді оцінювали за визначенням ІЛ-6 у крові до початку операції та в кінці операції після зведення груднини.

Цей розділ складається з 4 підрозділів та ілюстрований 11 таблицями та 10 рисунками.

3.1. Особливості динаміки ІЛ-6 на різних етапах аортокоронарного шунтування при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від температурного режиму

Для оцінки впливу стандартної схеми анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії на розвиток запальної відповіді у даному дослідженні проаналізовано 60 пацієнтів другої групи, яким проводили АКШ в умовах ШК при нормотермії (30 пацієнтів) та помірній гіпотермії (30 пацієнтів) (див. Розділ 2).

Загалом, в обох групах тривалість операції ($p=0,252$) та анестезії ($p=0,906$), як і кількість аортокоронарних анастомозів ($p=0,184$) достовірно між собою не відрізнялися (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Порівняння періопераційних даних досліджуваних груп

Параметри	Нормотермія (n=30)	Гіпотермія (n=30)	Значення p при α=0,05
Тривалість операції, хв.	205,10±16,79	210,60±19,87	0,252
Тривалість анестезії, хв.	224,60±14,41	225,17±21,76	0,906
Кількість анастомозів: - 2, n (%) - 3, n (%)	 12 (40,00%) 18 (60,00%)	 10 (33,33%) 20 (67,67%)	0,593
Тривалість ШК, хв.	83,41±11,78	83,92±11,19	0,857
Тривалість перетискання аорти, хв.	25,16±5,13	25,37±5,38	0,882
Потреба в ЕрМ, - 1 одиниця - >1 одиниці	 8 (26,67%) 4 (13,33%)	 10 (33,33%) 6 (20,00%)	 0,572 0,489

Примітки. ШК – штучний кровообіг; ЕрМ – еритроцитарна маса

Також не виявлено різниці стосовно таких факторів як тривалість ШК (p=0,857), перетискання аорти (p=0,882) та використання еритроцитарної маси (p=0,112), що дозволяє вважати дані групи однорідними за основними періопераційними показниками (табл. 3.1).

Крім того для належної оцінки впливу стандартної схеми анестезіологічного забезпечення та рівнів гіпотермії на розвиток запальної імунної відповіді у досліджені також проаналізовано основні показники кислотно-основного стану та газового складу крові як до оперативного втручання, так і їх динаміку під час штучного кровообігу.

Загалом у групі пацієнтів, яким проводили стандартну схему анестезіологічного забезпечення в умовах нормотермії, після переведення на ШК спостерігалося достовірне зниження рівня гемоглобіну на 16,60±2,1% (p=0,01) в порівнянні з вихідним рівнем (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Динаміка показників кислотно-основного стану та газового складу крові під час АКШ при стандартній схемі анестезії в умовах нормотермії

Показник	Вихідні значення	На початку ШК	В кінці ШК
Гемоглобін, г/л	122,13±12,31	101,86±10,32*	110,37±11,58
Лактат, ммоль/л	1,25± 0,32	1,33±0,34	1,28±0,33
Глюкоза, ммоль/л	5,53±1,05	5,47±1,04	5,56±1,01
pH	7,35±0,03	7,36±0,04	7,35±0,03
p_vCO_2, мм рт.ст.	35,00 (33,00;39,50)	38,50 (32,75;43,75)	41,00 (33,25;44,75)
p_vO_2, мм рт.ст.	52,50 (49,00;69,00)	51,00 (47,25;68,75)	56,00 (43,00;68,00)
ctO_2, Vol%	16,64±1,64	13,92±1,37*	15,05±1,55
p50, мм рт.ст.	29,00 (26,25;31,00)	27,50 (26,00;29,00)	27,00 (25,00;30,00)
cBase (Efc), ммоль/л	-2,30 (-4,55;0,78)	-1,40 (-4,55;1,57)	-3,15 (-4,17;-1,65)
$cHCO_3^-$(P,st), ммоль/л	21,95±1,58	22,36±1,48	21,78±1,26
Швидкість АШК, л/хв.	-	4,51±0,47	4,34±0,52
DO_2, мл O_2/хв/м^2	-	317,01±31,24	331,62±24,90

Примітки. * - $p<0,05$ – в порівнянні з вихідними значеннями; АШК – апарат штучного кровообігу; pH – водневий показник; p_vCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу у крові; p_vO_2 – парціальний тиск кисню в крові; ctO_2 – киснева ємність крові; p50 – парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем; cBase – дефіцит основ; $cHCO_3^-$ – концентрація йонів гідроген карбонату; DO_2 – доставка кисню.

Відповідно до цього, фіксувалося також достовірне зниження кисневої ємності крові на 16,35±1,4% (p=0,01) в порівнянні з вихідним рівнем (табл. 3.2). Основною причиною даних змін виявлялася значна гемодилюція крові після підключення пацієнтів до контурів АШК.

Варто зазначити, що незважаючи на достовірне зниження гемоглобіну на початку штучного кровообігу, доставка кисню не знижувалася відносно допустимих меж (>272 мл O_2/хв./$м^2$), що обумовлено зростанням продуктивності АШК (табл. 3.2).

В той же час, достовірних змін рівнів лактату (p=0,41) та глюкози (p=0,38) відносно вихідних значень під час перфузії не виявлялося (табл. 3.2), що з одного боку може свідчити про відсутність порушення мікроциркуляції та розвитку гіпоксії під час перфузії, а з іншого – вказувати на адекватний ступінь аналгезії.

Що стосується показників кислотно-основного стану, таких як pH (p=0,62), дефіциту основ (p=0,51) та концентрації іонів гідроген карбонату (p=0,33), то їх достовірних змін під час перфузії також не спостерігалось (табл. 3.2).

Схожа картина динаміки показників кислотно-основного стану та газів венозної крові спостерігалася також у пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення в умовах помірної гіпотермії при ШК.

Так, у даних пацієнтів після переведення на ШК фіксувалося достовірне зниження рівня гемоглобіну та кисневої ємності крові на 16,59±1,5% (p=0,01) та на 16,40±2,7% (p=0,01), відповідно, в порівнянні з вихідними значеннями (табл. 3.3).

В той же час, за рахунок зростання продуктивності АКШ при зниженому рівні гемоглобіну достовірних змін щодо доставки кисню під час ШК не виявлялось (p=0,38) (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Динаміка показників кислотно-основного стану та газового складу крові під час АКШ при стандартній схемі анестезії в умовах помірної гіпотермії

Показник	Вихідні значення	На початку ШК	В кінці ШК
Гемоглобін, г/л	122,84±26,06	102,45±21,67*	111,56±23,56
Лактат, ммоль/л	1,26±0,31	1,38±0,32	1,31±0,32
Глюкоза, ммоль/л	5,76±1,34	5,23±1,00	5,33±0,98
pH	7,34±0,03	7,35±0,03	7,35±0,02
p_vCO_2, мм рт.ст.	38,50 (33,25;44,00)	36,50 (33,25;41,25)	39,500 (35,00;43,75)
p_vO_2, мм рт.ст.	54,00 (48,25;67,75)	54,00 (46,00;65,00)	52,50 (48,00;67,75)
ctO_2, Vol%	17,31±1,65	14,47±1,38*	15,74±1,49
p50, мм рт.ст.	28,76±2,40	28,57±2,07	28,40±2,60
cBase (Efc), ммоль/л	29,00 (27,00;31,00)	28,50 (27,00;30,00)	28,00 (26,00;30,50)
$cHCO_3^-$(P,st), ммоль/л	-3,30 (-4,75;-2,02)	-2,40 (-3,82;-0,95)	-3,60 (-4,10;-2,35)
Швидкість АШК, л/хв.	-	4,57±0,38	4,38±0,51
DO2, мл O_2/хв/м^2	-	310,31±20,94	322,19±27,21

Примітки. * - $p<0,05$ – в порівнянні з вихідними значеннями; АШК – апарат штучного кровообігу pH – водневий показник; p_vCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу у крові; p_vO_2 – парціальний тиск кисню в крові; ctO_2 – киснева ємність крові; p50 – парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем; cBase – дефіцит основ; $cHCO_3^-$ – концентрація йонів гідроген карбонату; DO_2 – доставка кисню.

Про адекватність мікроциркуляції та про відсутність гіпоксії під час ШК свідчить відсутність достовірної динаміки лактату ($p=0,37$) відносно вихідного рівня, який на всіх етапах виявлявся в межах фізіологічних норм (табл. 3.3).

Також у досліджені під час ШК не виявлялось достовірних змін параметрів кислотно-основного стану, таких як pH (p=0,26), дефіциту основ (p=0,49) та концентрації йонів гідроген карбонату (p=0,38) (табл. 3.3).

Як свідчить таблиця 3.2. та таблиця 3.3, у двох групах пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення та різними рівнями гіпотермії виявлялися схожі зміни показників кислотно-основного стану та газового складу венозної крові, причому отримані дані свідчать про адекватність перфузії та відсутність гіпоксії на етапах ШК.

Результати визначення рівня ІЛ-6 у групах пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення та різними рівнями гіпотермії наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Динаміка рівнів ІЛ-6 при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії

Параметри	Нормотермія	Гіпотермія	Значення p при α =0,05
ІЛ-6 до операції, пг/мл	6,0±1,4	6,4±1,3	0,214
ІЛ-6 в кінці операції, пг/мл	45,3±15,5	44,4±16,6	0,835
Значення p при α =0,05	<0,0001	<0,0001	

Як свідчить таблиця 3.4, у пацієнтів з нормотермією та помірною гіпотермією в кінці операції спостерігалося достовірне зростання рівнів ІЛ-6 у 7,6 (p<0,0001) та у 6.9 (p<0,0001) раз в порівнянні з вихідними рівнями.

В той же час, до початку штучного кровообігу рівні ІЛ-6 між пацієнтами з нормотермією та помірною гіпотермією при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення достовірно між собою не відрізнялися (p=0,41) (рис. 3.1).

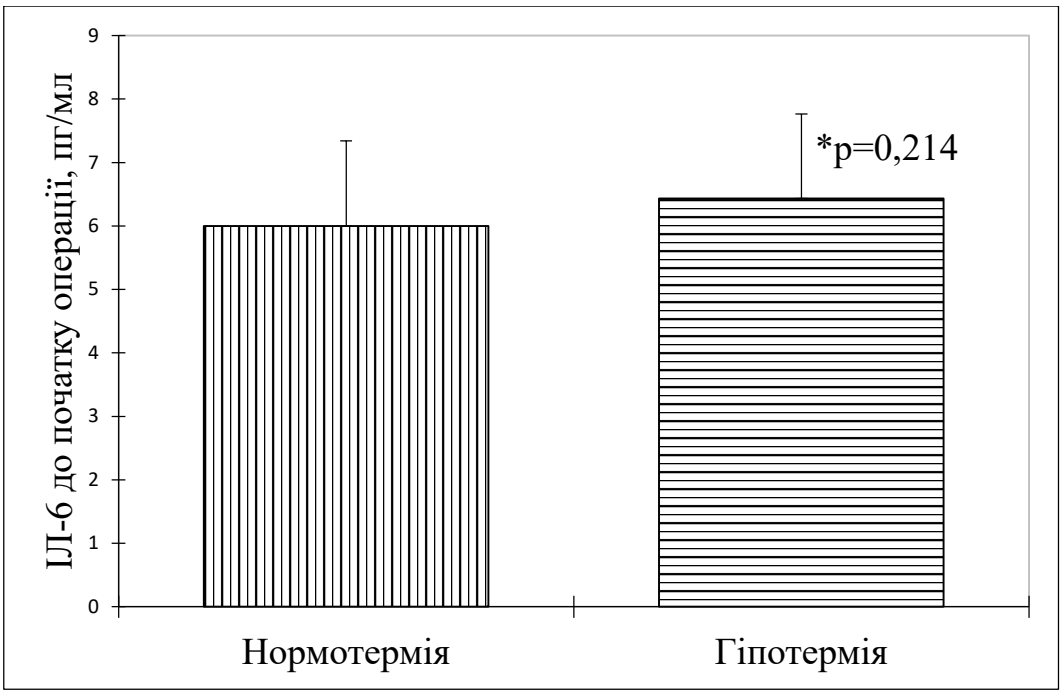


Рис. 3.1 Значення ІЛ-6 (пг/мл) при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії до початку операції

В подальшому, при визначенні рівнів ІЛ-6 у кінці операції також достовірної різниці у групах дослідження не спостерігалося і лише на 1,98±0,2% (p=0,45) при нормотермії даний показник виявлявся вищим, ніж при гіпотермії (рис.3.2).

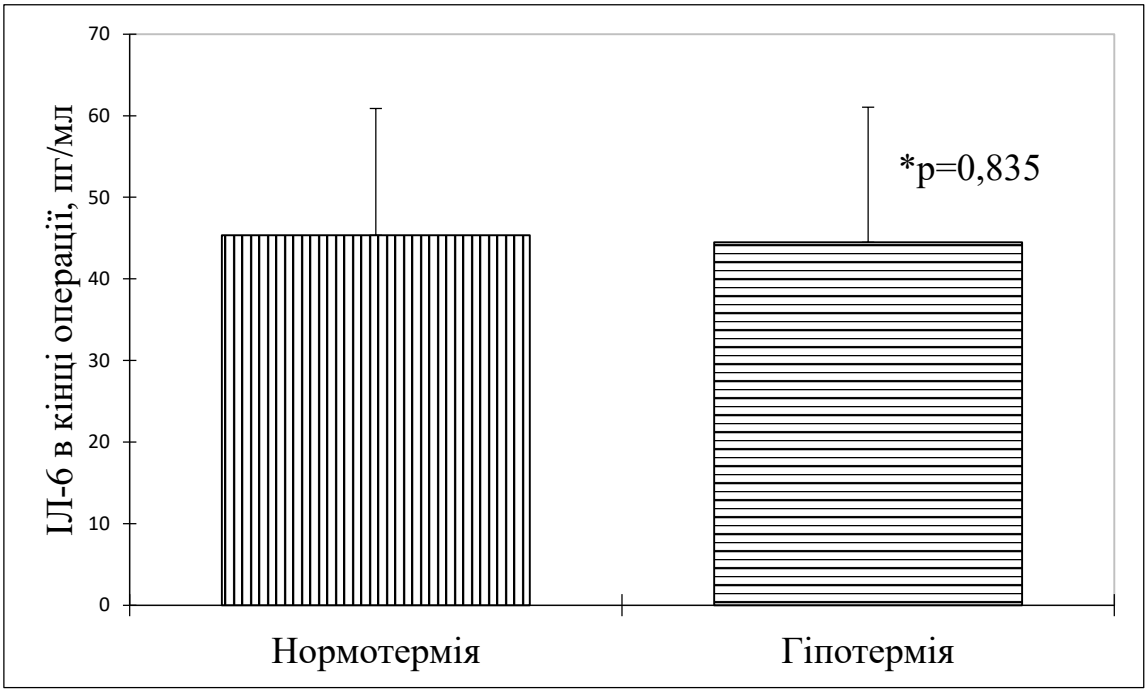


Рис. 3.2 Значення ІЛ-6 (пг/мл) при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії в кінці операції

Підсумовуючи даний підрозділ можна зробити наступні проміжні висновки:

- Проведення ШК у пацієнтів обох підгруп характеризувалося адекватною доставкою кисню та збереженням мікроциркуляції, про що свідчить рівень лактату в межах фізіологічних норм.
- Достовірної різниці стосовно активації запальної відповіді залежно від рівня гіпотермії у пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення не спостерігалось (p=0,45).

3.2. Особливості динаміки ІЛ-6 на різних етапах аортокоронарного шунтування при малоопіоїдній мультимодальній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від температурного режиму

Наступний етап дослідження полягав у оцінці впливу мультимодальної малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії на розвиток запальної відповіді. З огляду на це, з усіх 60 пацієнтів першої групи, яким проводилась мультимодальна малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення сформовано дві групи дослідження – нормотермія та легка гіпотермія по 30 пацієнтів у кожній.

Результати періопераційних показників серед досліджуваних груп наведені у таблиці 3.5.

Що стосується періопераційних даних, таких як тривалість операції (p=0,545), анестезії (p=0,836), штучного кровообігу (p=0,857) та перетискання аорти (p=0,882), а також кількості аортокоронарних анастомозів (p=0,581) і потреби у еритроцитарній масі (p=0,421), то досліджувані групи статистично між собою не відрізнялися (рис. 3.5).

Таблиця 3.5

Порівняння періопераційних даних досліджуваних груп

Параметри	Нормотермія (n=30)	Гіпотермія (n=30)	Значення p при a=0,05
Тривалість операції, хв.	211,73±18,92	214,73±19,28	0,545
Тривалість анестезії, хв.	222,40±17,01	221,50±16,49	0,836
Кількість анастомозів: - 2, n (%) - 3, n (%)	 14 (46,67%) 16 (53,33%)	 12 (40,00%) 18 (60,00%)	 0,581
Тривалість ШК, хв.	84,9±12,9	82,3±11,7	0,857
Тривалість перетискання аорти, хв.	22,6±5,5	24,4±5,9	0,882
Потреба в ЕрМ, - 1 одиниця - >1 одиниці	 13 (43,33%) 4 (13,33%)	 9 (30,00%) 3 (10,00%)	 0,284 0,688

Примітки: ШК – штучний кровообіг; ЕрМ – еритроцитарна маса

При аналізі динаміки показників кислотно-основного стану та газового складу венозної крові під час проведення ШК ми отримали відносно схожі зміни по кожній з груп дослідження.

Так, у пацієнтів з малооопіоїдною мультимодальною схемою анестезіологічного забезпечення при нормотермії після переведення на ШК виявлялось достовірне зниження рівня гемоглобіну на 16,66±2,7% (p=0,01) та кисневої ємності крові на 16,34±2,4% (p=0,01), що обумовлено гемодилюцією крові базовими розчинами контурів АШК (табл. 3.6). В той же час, на фоні таких параметрів гемоглобіну та кисневої ємкості крові, в цілому, доставка кисню у пацієнтів не знижувалася, що обумовлено зростанням продуктивності АШК при низькому рівні Hb (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Динаміка параметрів кислотно-основного стану та газового складу крові під час АКШ при малоопіоїдній схемі анестезії в умовах нормотермії

Параметри	Вихідні Значення	На початку ШК	В кінці ШК
Гемоглобін, г/л	116,70±12,22	97,26±10,15*	105,26±11,38
Лактат, ммоль/л	1,19±0,31	1,25±0,46	1,35±0,38
Глюкоза, ммоль/л	5,60±1,07	5,29±1,1	5,85±1,1
pH	7,36±0,05	7,35±0,03	7,36±0,04
p_vCO_2, мм рт.ст.	36,50 (32,25;44,75)	40,00 (35,5;42,75)	40,50 (32,50;44,00)
p_vO_2, мм рт.ст.	54,00 (44,25;69,00)	53,50 (46,50;67,75)	51,50 (47,25;68,75)
ctO_2, Vol%	15,91±1,64	13,31±14,38*	14,38±1,52
p50, мм рт.ст.	29,00 (26,25;30,75)	28,00 (26,00;30,00)	29,00 (26,00;31,00)
cBase (Efc), ммоль/л	-2,70 (-4,57;2,25)	-2,50 (-4,07;-0,73)	-3,20 (-4,43;1,67)
$cHCO_3^-$(P,st), ммоль/л	22,23±2,1	22,03±1,34	21,99±1,90
Швидкість АШК, л/хв.	-	4,68±0,51	4,55±0,43
DO2, мл O_2/хв/м^2	-	322,65±18,17	327,29±31,47

Примітки. * - $p<0,05$ – в порівнянні з вихідними значеннями; АШК – апарат штучного кровообігу pH – водневий показник; pCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу у крові; pO_2 – парціальний тиск кисню в крові; ctO_2 – киснева ємність крові; p50 – парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем; cBase – дефіцит основ; $cHCO_3^-$ – концентрація йонів гідроген карбонату; DO_2 – доставка кисню.

Що стосується інших показників кислотно-основного стану, таких як pH ($p=0,38$), дефіцит основ ($p=0,66$) та концентрація іонів гідроген карбонату ($p=0,71$), та параметрів газового складу крові (pCO_2 ($p=0,11$), pO_2 ($p=0,23$)), то

достовірних відмінностей між ними впродовж перфузії не визначалось (табл. 3.6).

Також у пацієнтів даної групи не встановлено достовірної різниці щодо динаміки лактату (p=0,21) та глюкози (p=0,27) впродовж ШК відносно вихідного рівня, що може свідчити про адекватність перфузії (табл. 3.6.).

Щодо пацієнтів з малоопіоїдною мультимодальною схемою анестезіологічного забезпечення при помірній гіпотермії, то у досліджені також виявлялося достовірне зниження рівня Hb на 16,63±2,5% (p=0,01) та кисневої ємності крові на 16,46±2,4% (p=0,01) в порівнянні з вихідним рівнем (табл.3.7). Однак, як і в пацієнтів з нормотермією, доставка кисню за рахунок зростання продуктивності АШК при низькому рівні гемоглобіну у даної групи пацієнтів не порушувалася (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Динаміка показників кислотно-основного стану та газового складу крові під час ШК при малоопіоїдній схемі анестезії в умовах помірної гіпотермії

Показник	Вихідні Значення	На початку ШК	В кінці ШК
Гемоглобін, г/л	123,03±13,40	102,57±11,19*	111,37±12,39
Лактат, ммоль/л	1,18±0,35	1,21±0,40	1,34±0,50
Глюкоза, ммоль/л	5,76±1,14	5,35±1,11*	5,46±1,13
pH	7,36±0,04	7,35±0,04	7,35±0,04
p_vCO_2, мм рт.ст.	42,50 (37,00;45,75)	38,50 (33,00;44,00)	38,50 (32,50;42,75)
p_vO_2, мм рт.ст.	54,50 (45,50;60,00)	57,50 (43,25;63,00)	55,00 (48,25;68,75)
ctO_2, Vol%	16,76±1,79	14,00±1,49*	15,20±1,66
p50, мм рт.ст.	29,00 (26,00;30,00)	28,50 (26,00;31,00)	28,00 (27,00;30,00)

Продовження табл. 3.7

cBase (Efc), ммоль/л	-2,60 (-3,98;1,75)	-2,95 (-4,27;0,95)	-3,10 (-4,25;0,07)
$cHCO_3^-$(P,st), ммоль/л	22,21±1,65	21,88±1,49	21,80±1,37
Швидкість АШК, л/хв.	-	4,62±0,54	4,51±0,48
DO2, мл O_2/хв/м^2	-	318,61±21,43	335,24±30,48

Примітки. * - p<0,05 – в порівнянні з вихідними значеннями; АШК – апарат штучного кровообігу pH – водневий показник; p_vCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу у крові; p_vO_2 – парціальний тиск кисню в крові; ctO_2 – киснева ємність крові; p50 – парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем; cBase – дефіцит основ; $cHCO_3^-$ – концентрація йонів гідроген карбонату; DO_2 – доставка кисню.

Як бачимо з таблиці 3.7, достовірних змін параметрів кислотно-основного стану та газового складу крові, як і рівнів глюкози та лактату в порівнянні з вихідними значеннями у пацієнтів з малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення при помірній гіпотермії не спостерігалося.

Таким чином, у пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення та різними рівнями гіпотермії виявлялися схожі зміни показників кислотно-основного стану та газового складу венозної крові, причому отримані дані свідчать про адекватність перфузії та відсутність гіпоксії на етапах ШК.

Результати визначення рівня ІЛ-6 у групах пацієнтів з мультимодальною схемою анестезіологічного забезпечення та різними рівнями гіпотермії наведено у таблиці 3.8.

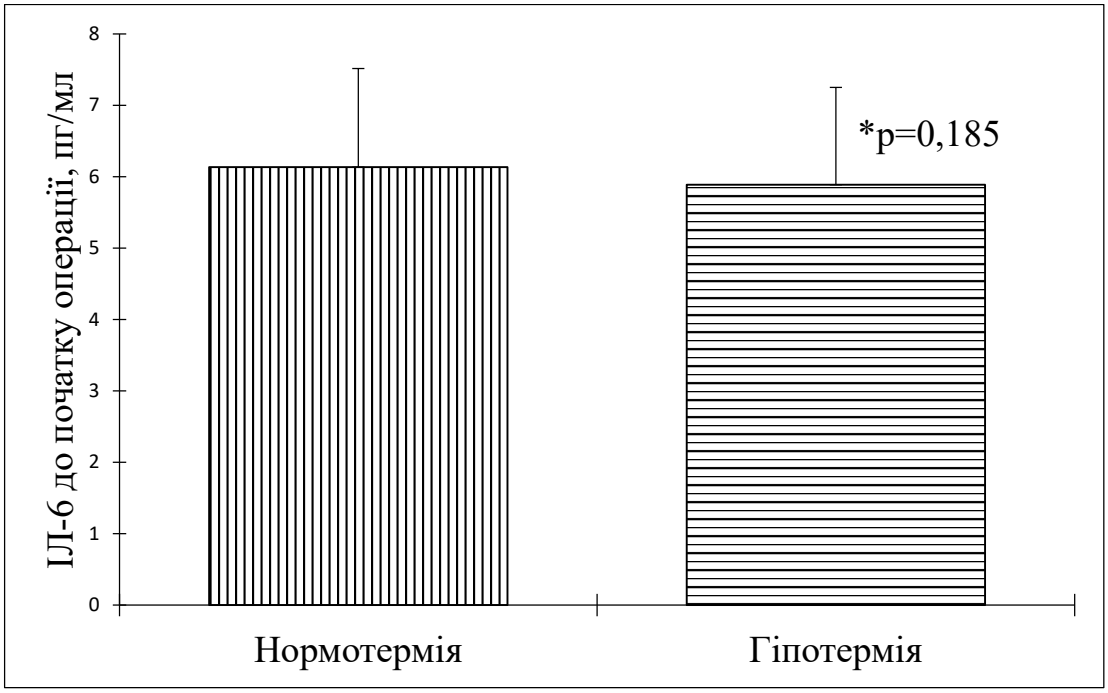
Таблиця 3.8

Динаміка рівнів ІЛ-6 при малоопіоїдній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії

Параметри	Нормотермія	Гіпотермія	Значення p при α =0,05
ІЛ-6 до операції, пг/мл	6,13±1,38	5,88±1,10	0,185
ІЛ-6 в кінці операції, пг/мл	34,6±10,3	32,2±8,4	0,322
Значення p при а α=0,05	<0,0001	<0,0001	

Як свідчить таблиця 3.8, у пацієнтів з нормотермією та помірною гіпотермією в кінці операції спостерігалося достовірне зростання рівнів ІЛ-6 у 5,6 ($p<0,0001$) та у 5.5 ($p<0,0001$) раз в порівнянні з вихідними значеннями.

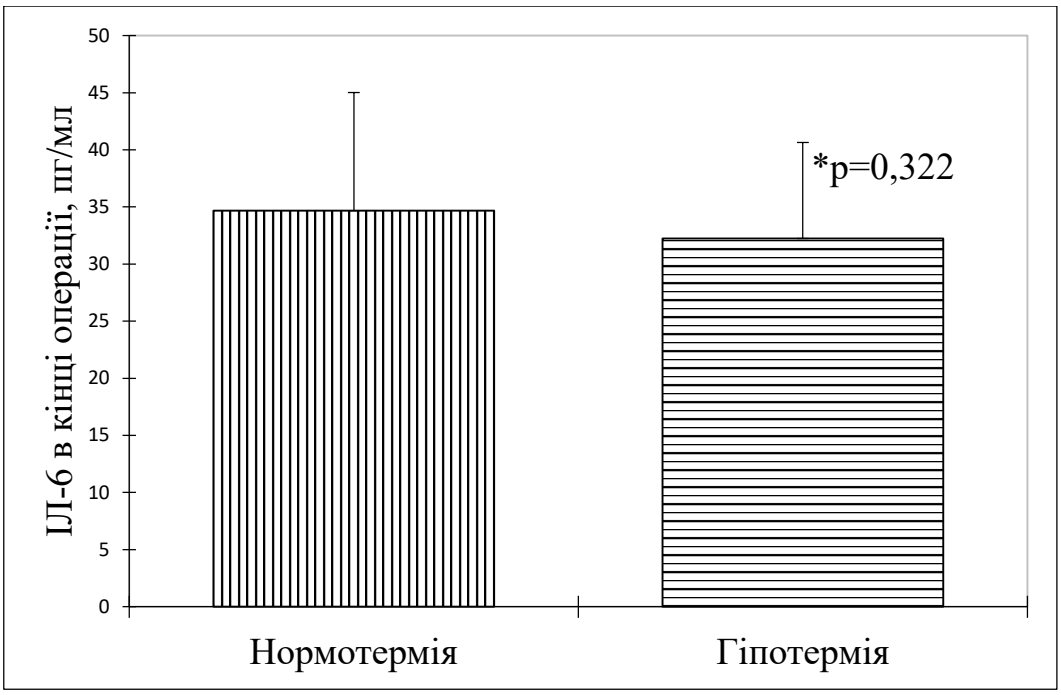
В той же час, до початку операції рівні ІЛ-6 між пацієнтами з нормотермією та помірною гіпотермією при мультимодальній малоопіоїдній схемі анестезіологічного забезпечення достовірно між собою не відрізнялися ($p=0,27$) (рис 3.3).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження

Рис. 3.3 Значення ІЛ-6 (пг/мл) при малоопіоїдній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії до початку операції

В подальшому, при визначенні рівнів ІЛ-6 у кінці операції також достовірної різниці у групах дослідження не спостерігалося ($p=0,65$) і лише на 6,94±0,56% при нормотермії даний показник виявлявся вищим, ніж при гіпотермії (рис.3.4).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження

Рис. 3.4 Значення ІЛ-6 (пг/мл) при малоопіоїдній схемі анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії в кінці операції

Підсумовуючи даний підрозділ можна зробити наступні проміжні висновки:

- Проведення ШК у пацієнтів обох підгруп характеризувалося адекватною доставкою кисню та збереженням мікроциркуляції, про що свідчить рівень лактату в межах фізіологічних норм.
- Достовірної різниці стосовно активації запальної відповіді залежно від рівня гіпотермії у пацієнтів зі мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення не спостерігалось (p=0,65).

3.3. Порівняльна характеристика різних схем анестезіологічного забезпечення на продукцію прозапального ІЛ 6

Зважаючи на те, що рівень гіпотермії достовірно не впливав на динаміку ІЛ-6 (табл. 3.4; табл. 3.8), в подальшому для порівняння впливу двох схем анестезіологічного забезпечення даний параметр не враховувався. Таким чином, для оцінки протизапального та знеболюючого ефекту даних схем анестезії сформовано дві групи по 60 пацієнтів у кожній:

Перша група – 60 пацієнтів з малоопіоїдною мультимодальною схемою анестезіологічного забезпечення

Друга група – 60 пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення.

Детальна характеристика вихідного стану порівнюваних груп наведена у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Характеристика вихідних параметрів досліджуваних груп

Параметри	Перша група (n=60)	Друга група (n=60)	Значення p при α =0,05
Вік, роки	60 (56;63)	59 (54;62)	0,419
Стать, n (%) - чоловіки - жінки	 44 (73,33%) 16 (26,67%)	 42 (70,00%) 18 (30,00%)	 0,408
Маса тіла, кг	95,7±16,1	98,6±17,3	0,345
ФК (NYHA) >1 >2 >3	 0 (0,00%) 27 (45,00%) 33 (55,00%)	 0 (0,00%) 24 (40,00%) 36 (60,00%)	 1,0 0,580 0,580
ФВ, %	46,52±8,06	47,18±9,61	0,681
КДО, мл	147,48±20,14	145,15±21,17	0,537
ІМ в анамнезі, n (%)	13 (21,67%)	11 (18,33%)	0,741
ЧКВ в анамнезі, n (%)	9 (15,00%)	8 (13,33%)	0,886
АГ, n (%)	40 (66,67%)	42 (70,00%)	0,723
Вихідний Hb, г/л	119,86±13,11	124,63±12,49	0,162

Примітки. ФК – функціональний клас; ФВ – фракція викиду; КДО – кінцево-діастолічний об’єм; ІМ – інфаркт міокарда; ЧКВ – черезшкірні коронарні втручання; ФП – фібриляція передсердь; АГ – артеріальна гіпертензія.

Як свідчить таблиця 3.9, достовірних змін щодо вихідного стану пацієнтів в обох групах дослідження не спостерігалося.

Кількість анастомозів (p=0,245), загальна тривалість оперативного втручання (p=0,098) та анестезії (p=0,360), як і тривалість ШК (p=0,115) та перетискання аорти (p=0,182) статистично не відрізнялась в обох групах спостереження (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Порівняння періопераційних даних між групами дослідження

Параметри	Перша група (n=60)	Друга група (n=60)	Значення p при α=0,05
Тривалість операції, хв.	213,23±19,00	207,40±19,31	0,098
Тривалість анестезії, хв.	221,95±16,61	224,88±18,30	0,360
Кількість анастомозів:			
- 2, n (%)	26 (43,33%)	22 (36,67%)	0,245
- 3, n (%)	34 (56,67%)	38 (63,33%)	0,245
Тривалість ШК, хв.	83,6±12,2	83,7±11,23	0,115
Тривалість перетискання аорти, хв	23,5±5,8	25,2±5,1	0,182
Потреба в ЕрМ,			
- 1 одиниця	22 (36,67%)	18 (30,0%)	0,439
- >1 одиниці	7 (11,67%)	10 (16,67%)	0,433

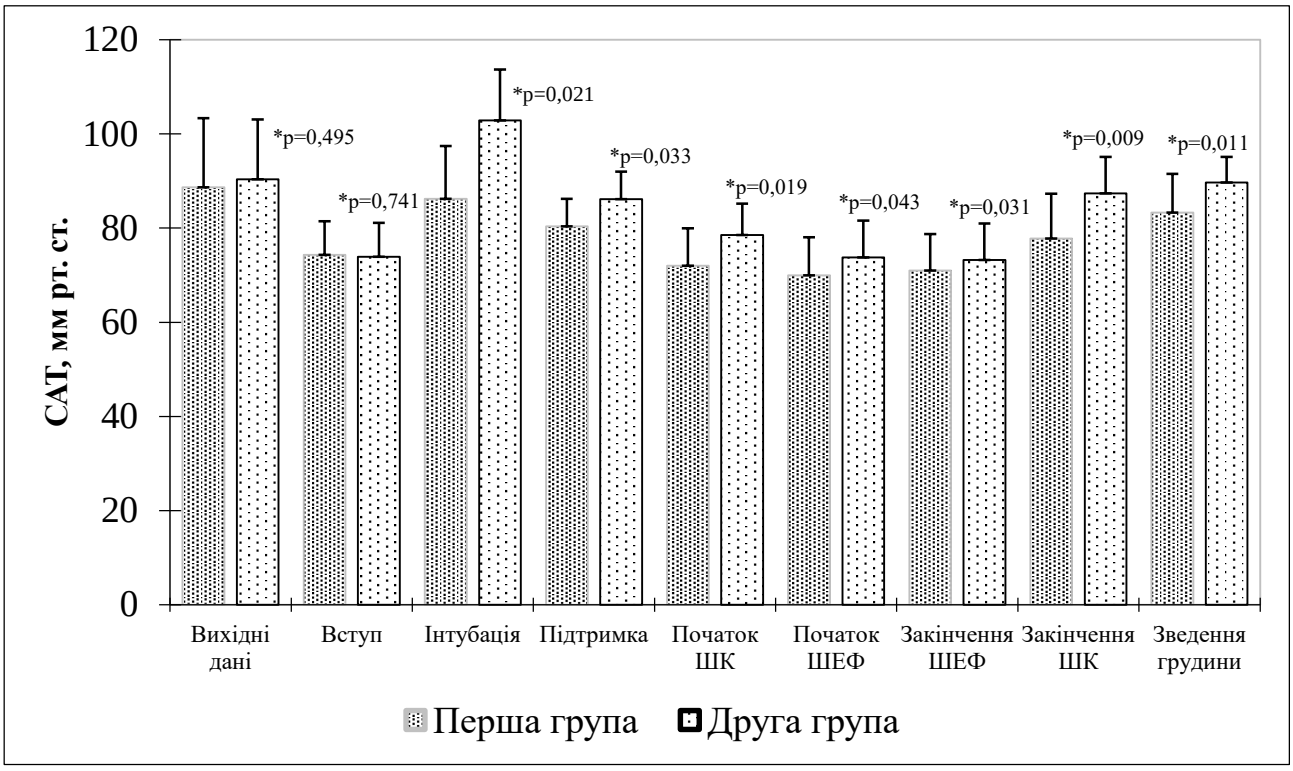
Примітки. ШК – штучний кровообіг, ЕрМ – еритроцитарна маса.

Варто зазначити також, що у двох групах у 48,34% та у 46,67% випадках, відповідно, без достовірної різниці для корекції інтраопераційної анемії використовувалася еритроцитарна маса.

Також, одними зі складових факторів, які сприяють продукції прозапальних цитокінів, в тому числі ІЛ-6, (разом з хірургічною травмою, ендотоксемією та контактом з контурами АШК) під час операційного втручання є активація симпатичної нервової системи, яка може виникати незважаючи на адекватний рівень седації пацієнтів, що клінічно проявляється зростанням САТ та ЧСС. З огляду на це, важливо також оцінити адекватність симпатичного блоку при кожній із досліджуваних схем анестезіологічного забезпечення. Для оцінки

адекватності даного ефекту проведено аналіз динаміки таких клінічних параметрів, як САТ та ЧСС.

Зокрема встановлено, що у пацієнтів першої групи, яким виконувалася малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення зміни САТ на всіх етапах хірургічного втручання достовірно між собою не відрізнялися (p>0,05), в тому числі і в період інтубації (рис 3.5).



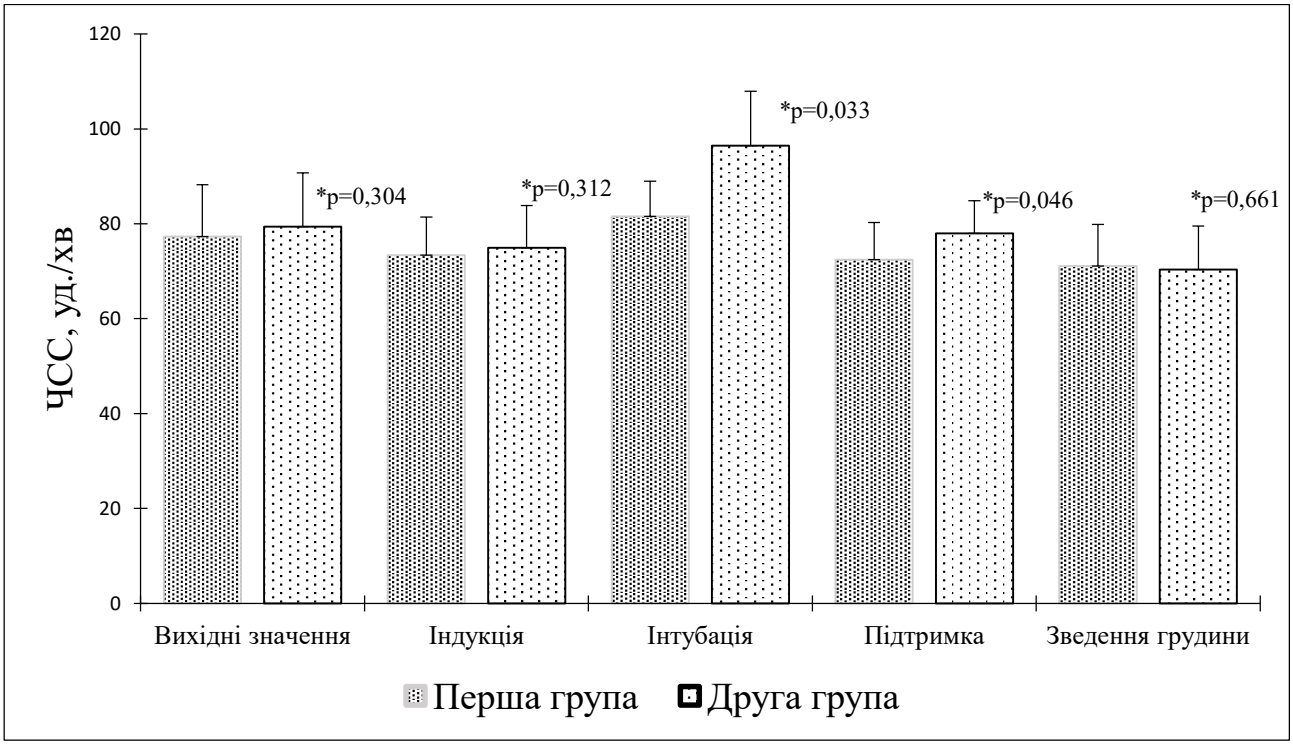
Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження; САТ. – середній артеріальний тиск; ШК – штучний кровообіг; ШЕФ – штучна електрична фібриляція

Рис. 3.5 Особливості динаміки САТ (мм рт.ст.) при аортокоронарному шунтуванні у пацієнтів зі стандартною та малоопіоїдною схемами анестезіологічного забезпечення

При аналізі стандартної схеми анестезіологічного забезпечення під час інтубації відмічалося істотне зростання САТ в порівнянні з вихідними значеннями на 13,8±3,92% (p=0,041), однак як бачино дане значення не первищувало 20% від вихідного (рис. 3.5). На подальших етапах хірургічного втручання достовірної різниці між змінами САТ в порівняння з вихідним значенням не визначалось (p>0,05).

Загалом, між двома схемами анестезіологічного забезпечення достовірна різниця щодо САТ виявлялася на етапі інтубації (p=0,021), підтримки (p=0,033), початку ШК (p=0,019), початку ШЕФ (p=0,043), закінчення ШЕФ (p=0,031), закінчення ШК (p=0,009) та під час зведення грудини (p=0,009).

Схожі зміни фіксувалися також стосовно ЧСС. У пацієнтів першої групи ЧСС достовірно не змінювалася протягом усього хірургічного втручання, крім періоду ШК, при якому використовувалась штучна електрична фібриляція серця (рис 3.6).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження; ЧСС – частота серцевих скорочень

Рис. 3.6 Особливості динаміки ЧСС (уд/хв) при аортокоронарному шунтуванні у пацієнтів зі стандартною та малоопіоїдною схемами анестезіологічного забезпечення

В той же час, у пацієнтів другої групи відмічалося достовірне зростання ЧСС на 23,24±2,8% (p=0,018) у період інтубації, в порівнянні з вихідними значеннями (рис. 3.6). Варто також зазначити, що на етапі інтубації та підтримки анестезії у пацієнтів першої групи ЧСС була на 15,45±2,1% (p=0,033) та на 8,33±1,5% (p=0,046) нижче в порівнянні з другою групою (рис. 3.6).

В результаті проведення дослідження встановлено, що як малоопіоїдна мультимодальна, так і стандартна схема анестезіологічного забезпечення характеризувалися відносно схожою динамікою САТ та ЧСС, за винятком етапу інтубації, при якій достовірно нижчі показники виявлялись при мультимодальній малоопіоїдній схемі анестезії.

Наступним етапом порівняння ефективності малоопіоїдної мультимодальної та стандартної схеми анестезіологічного забезпечення було визначення рівня запальної відповіді шляхом оцінки значень ІЛ-6 до операції та в кінці операції після зведення грудини. Що стосується рівня ІЛ-6 до операції, то достовірної різниці між вихідними значеннями ІЛ-6 у групах дослідження не спостерігалося (p=0,094) (табл. 3.11).

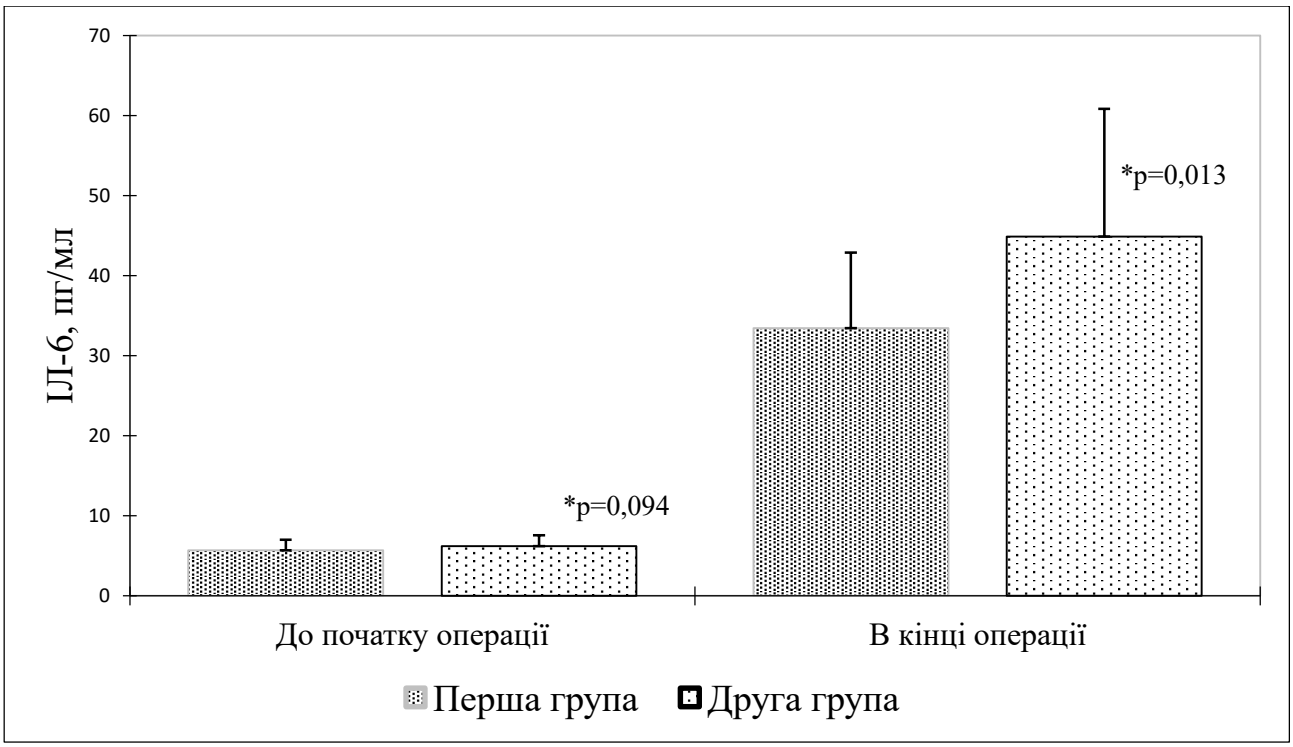
Таблиця 3.11

Динаміка зміни рівнів ІЛ-6 при проведенні аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом залежно від схеми анестезіологічного забезпечення

Групи / Період	ІЛ-6 до початку операції, пг/мл	ІЛ-6 в кінці операції, пг/мл	Значення p при α=0,05
Перша група	5,7±1,3	33,4±9,4	<0,0001
Друга група	6,2±1,3	44,9±15,9	<0,0001
Значення p при α=0,05	0,094	0,013	

Примітки: ШК – штучний кровообіг

Проведення малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення характеризувалося достовірним зростанням рівня ІЛ-6 у 5,9 раз (p<0,0001) в порівнянні з вихідними значеннями (табл. 3.11, рис. 3.7). Стандартна схема анестезіологічного забезпечення також супроводжувалася достовірним зростанням рівнів ІЛ-6 у 7,2 раз (p<0,0001) в порівнянні з вихідними значеннями (табл. 3.11, рис. 3.7).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження

Рис. 3.7 Динаміка зміни рівнів ІЛ-6 при проведенні аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом залежно від схеми анестезіологічного забезпечення

В той же час, при порівнянні значень ІЛ-6 після зведення грудини між групами дослідження встановлено, що у пацієнтів першої групи рівні ІЛ-6 виявлялися на 25,61±1,9% достовірно нижчими (p=0,013) в порівнянні з даними результатами у пацієнтів другої групи (табл. 3.11, рис. 3.7).

Таким чином, підсумовуючи даний підрозділ можна зробити наступні висновки:

- У першій групі достовірна різниця щодо САТ виявлялася на етапі інтубації (p=0,021), підтримки (p=0,033), початку ШК (p=0,019), початку ШЕФ (p=0,043), закінчення ШЕФ (p=0,031), закінчення ШК (p=0,009) та під час зведення грудини (p=0,009) в порівнянні зі другоюгрупою.
- На етапі інтубації та підтримки анестезії у пацієнтів першої групи ЧСС була на 15,45±2,1% (p=0,033) та на 8,33±1,5% (p=0,046) нижче в порівнянні з другою групою

- У пацієнтів першої групи з малоопіоїдною мультимодальною анестезією був на 25,61% (p=0,013) нижчий рівень ІЛ-6 в кінці операції в порівнянні з даними результатами у пацієнтів другої групи зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення.

3.4. Вплив інтраопераційних факторів на рівень прозапального ІЛ-6 у пацієнтів з мультимодальною схемою анестезіологічного забезпечення

Важливим інтраопераційним фактором, який стимулює продукцію ІЛ-6 під час ШК виступає контакт крові пацієнта з фізіологічним блоком АШК. З огляду на це, для встановлення рівня взаємозв'язку між даними ознаками у досліджені застосовувався регресійний аналіз залежності рівнів ІЛ-6 від тривалості ШК (рис. 3.8).

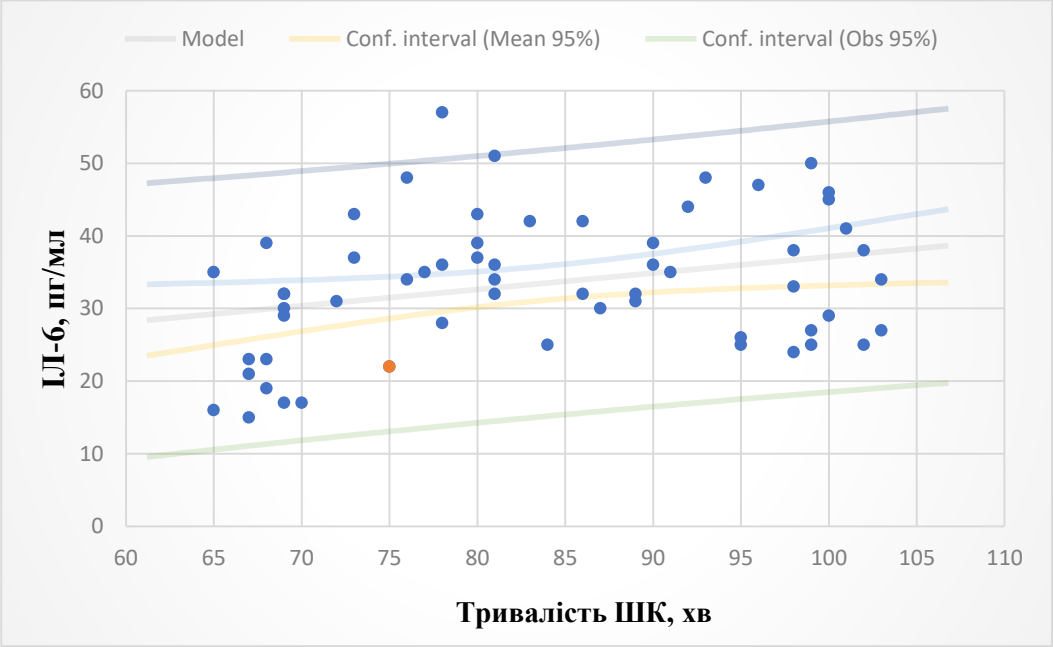


Рис. 3.8 Регресія рівня ІЛ-6 (пг/мл) від тривалості штучного кровообігу (хв.) у пацієнтів з мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення

Так, в результаті проведення регресійного аналізу між тривалістю ШК та рівнем ІЛ-6 коефіцієнт кореляції r складав 0,293 (p=0,023), що відповідає достовірному прямому зв'язку помірної сили (рис. 3.8). При цьому, коефіцієнт

детермінації R^2 визначався на рівні 0,086. Таким чином, лише 8,6% динаміки рівня ІЛ-6 залежало від зміни тривалості ШК.

Іншим важливим фактором, який може бути причиною активації запальної імунної відповіді, виступає гіпоксія, яка розвивається після перетискання аорти під час штучного кровообігу. Зокрема, проведення кореляційного аналізу між тривалістю перетискання аорти та рівнем ІЛ-6 виявило достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили (r=0,314, p=0,014) (рис.3.9).

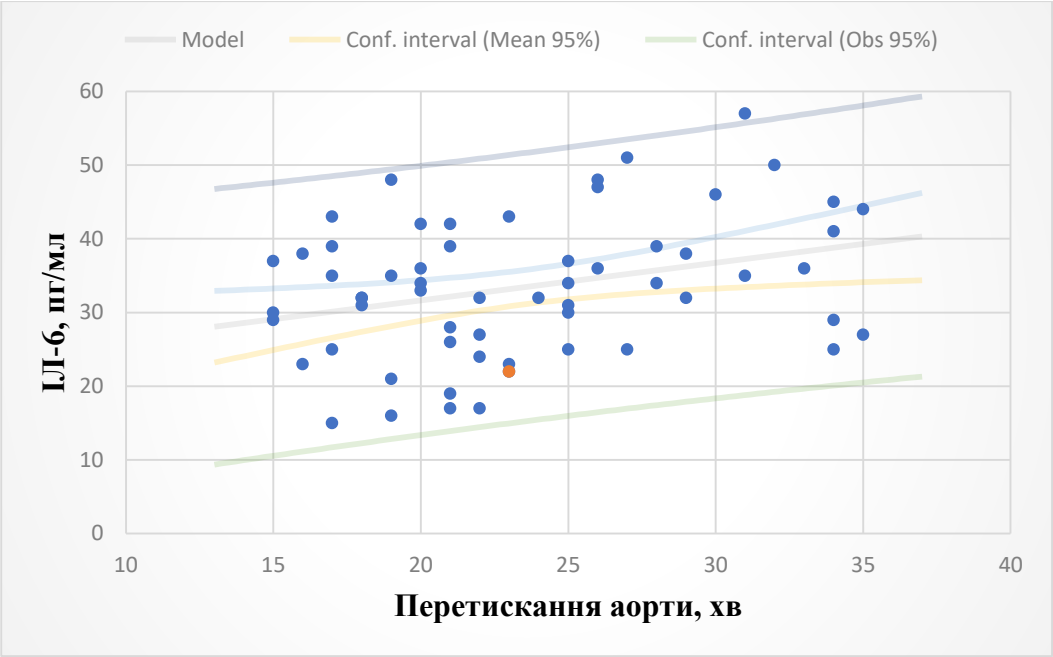
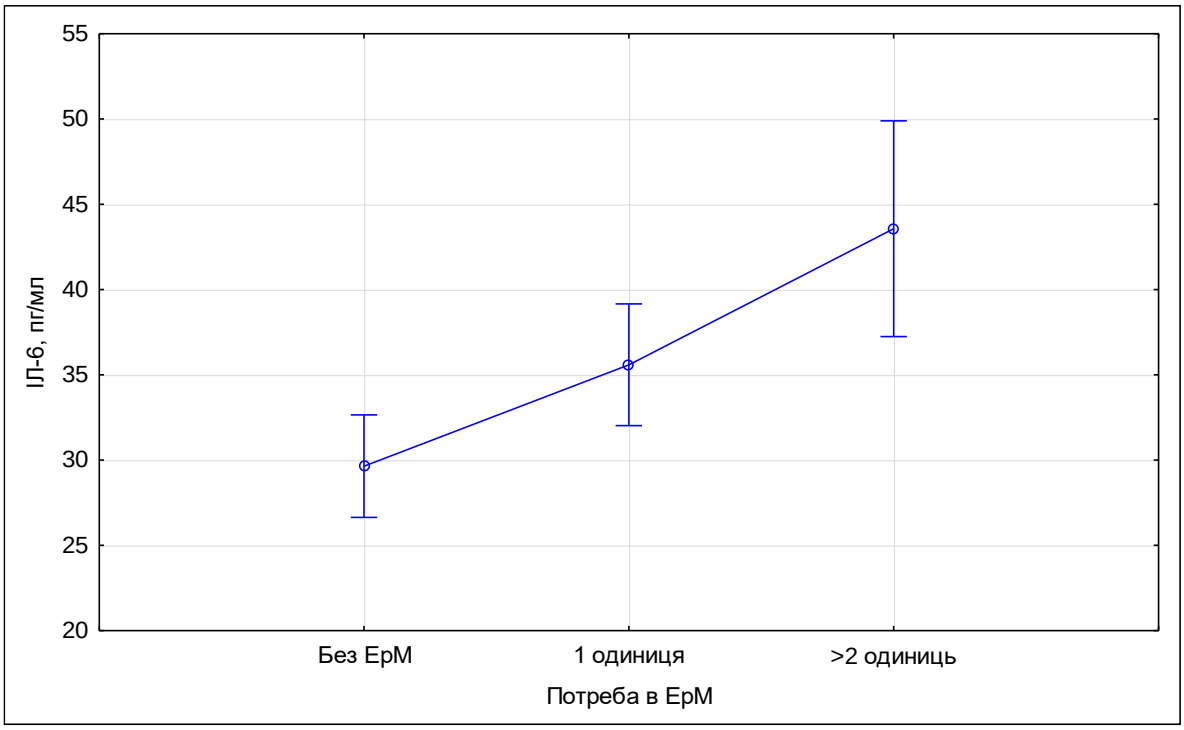


Рис. 3.9 Регресія рівня ІЛ-6 (пг/мл) від тривалості перетискання аорти (хв.) у пацієнтів з мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення

Коефіцієнт детермінації R^2 при цьому складав 0,099, що свідчило про 9,9% залежність рівня ІЛ-6 від тривалості пере тискання аорти.

В той же час, проведення однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) щодо вивчення зв'язку між рівнем ІЛ-6 та кількістю використаної інтраопераційно еритроцитарної маси (в одиницях) виявило статистичну значимість відмінності міжгрупових дисперсій від внутрішньогрупових. Так, при даному аналізі отримано статистично достовірне значення критерію Фішера (F=9,07, при p=0,0004), що свідчить про істотну залежність рівня ІЛ-6 від кількості одиниць еритроцитарної маси, яка застосовувалась інтраопераційно (рис. 3.10).



Примітки. ЕрМ – еритроцитарна маса.

Рис. 3.10 Дисперсійний аналіз залежності рівня ІЛ-6 (пг/мл) від кількості одиниць еритроцитарної маси, що застосовувалась інтраопераційно, у пацієнтів з малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення

Підсумовуючи даний підрозділ можна зробити наступні висновки:

- Між тривалістю штучного кровообігу, як і між тривалістю перетискання аорти, та між рівнем ІЛ-6 виявлявся достовірний прямий зв'язок помірної сили;
- Інтраопераційне використання еритроцитарної маси характеризувалася достовірним зростанням рівнів ІЛ-6 в кінці оперативного втручання.

Висновки до розділу 3

- Достовірної різниці стосовно активації запальної відповіді залежно від рівня гіпотермії у пацієнтів зі стандартною та з мультимодальною малоопіоїдною схемами анестезіологічного забезпечення не спостерігалось ($p>0,05$).
- У пацієнтів першої групи достовірна різниця щодо САТ виявлялася на етапі інтубації ($p=0,021$), підтримки ($p=0,033$), початку ШК ($p=0,019$), початку

ШЕФ (p=0,043), закінчення ШЕФ (p=0,031), закінчення ШК (p=0,009) та під час зведення грудини (p=0,009) в порівнянні з другою групою.

- У пацієнтів з першої групи з малоопіоїдною мультимодальною анестезією рівень ІЛ-6 в кінці операції був на 25,61% (p=0,013) нижчий в порівнянні з даними результатами у пацієнтів другої групи зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення.
- Інтраопераційне використання еритроцитарної маси характеризувалаося достовірним зростанням рівнів ІЛ-6 в кінці операції (p=0,0004).

Результати, наведені у третьому розділі дисертаційного дослідження, висвітлено у таких публікаціях:

1. Loskutov O., Maruniak S., Dryzhyna O., Malysh I., Kolesnykov V., Korotchuk N. Influence of low-opioid anesthesia in cardiac surgery on dynamics of pro-inflammatory interleukin-6. Kardiochir Torakochir Pol 2020; 17 (1): 39-43. https://doi.org/10.5114/kitp.2020.94190
2. Маруняк С., Лоскутов О., Дружина О., Малиш І., Колесников В., Коротчук Н. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія як чинник зниження активації прозапальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019; 4: 21-28. http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.4.2128

РОЗДІЛ 4
АПОПТИЧНІ РЕАКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АКШ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

Наступний етап дослідження полягав у оцінці впливу схем анестезіологічного забезпечення на рівень антиапоптичного Анексину V у плазмі крові. З цією метою у 48 пацієнтів, включених у дослідження, нами було відібрано кров для визначення рівня Анексину V до операції та безпосередньо зразу після оперативного втручання. Загалом, серед 48 пацієнтів – 24 особам проводилася малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення та 24 особам – стандартна схема анестезіологічного забезпечення. В той же час, у 18 пацієнтів результати дослідження виявились неінформативними і лише у 30 пацієнтів було проаналізовано даний показник. З огляду на це, 13 осіб, яким проводили малоопіоїдну мультимодальну анестезію, увійшли до малоопіоїдної групи А; 17 осіб зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення склали стандартну групу А.

Цей розділ складається з 2 підрозділів та ілюстрований 5 таблицями та 7 рисунками.

4.1 Особливості динаміки Анексину V при аортокоронарному шунтуванні залежно від схеми анестезіологічного забезпечення

З метою перевірки можливого впливу вихідних характеристик пацієнтів на рівень антиапоптичного Анексину V у плазмі крові нами провівся всебічний аналіз доопераційних факторів (табл. 4.1).

Зокрема, між групами досліджень не спостерігалося достовірних відмінностей щодо віку (p=0,239), статі (p=0,841) та антропометричних показників, таких як маса тіла (p=0,367). Стосовно ФК за NYHA, то між групами дослідження також не фіксувалось достовірної різниці (p=0,201).

Функціональний стан серця, а саме ФВ ЛШ (p=0,555) та КДО (p=0,060), які оцінювався за даними Ехо-КГ, також виявлялися без істотної різниці.

Таблиця 4.1

Характеристика вихідних параметрів досліджуваних груп

Параметри	Малоопіоїдна група А (n=13)	Стандартна група А (n=17)	Значення p при α =0,05
Вік, роки	62 (57;63)	58 (54;61)	0,239
Стать, n (%) - чоловіки - жінки	 10 (76,92%) 3 (23,08%)	 13 (76,47%) 4 (23,53%)	 0,841 0,841
Маса тіла, кг	90,8±9,7	95,9±18,1	0,367
ФК (NYHA), n (%) >2 >3	 5 (38,46%) 8 (61,54%)	 4 (23,53%) 13 (76,47%)	 0,201 0,201
ФВ, %	46,92±8,13	44,94±9,61	0,555
КДО, мл	136,76±18,93	151,58±21,70	0,060
ІМ в анамнезі, n (%)	1 (7,69%)	2 (11,76%)	0,449
АГ, n (%)	7 (53,84%)	8 (47,06%)	0,571
Вихідний Hb, г/л	119,46±11,92	123,06±11,65	0,414

Примітки. ФК – функціональний клас; ФВ ЛШ – фракція викиду; КДО – кінцево-діастолічний об’єм; ІМ – інфаркт міокарда; АГ – артеріальна гіпертензія.

В анамнезі у 1 (7,69%) особи малоопіоїдної групи А та у 2 (11,76%) пацієнтів стандартної групи А спостерігався перенесений ІМ, однак без достовірної різниці. Варто зазначити, що найчастішою коморбідною патологією в обох групах виявлялася артеріальна гіпертензія (53,84% проти 47,06%, p=0,571).

Для зниження ризиків операційного втручання також важливим є наявність у пацієнтів адекватного вихідного рівня гемоглобіну, який в обох групах спостереження визначався на рівні 119,46±11,92 г/л та на рівні 123,06±11,65 г/л без достовірної різниці (p=0,414).

Таким чином, як бачимо з таблиці 4.1, стосовно вихідних параметрів досліджувані групи виявлялись відносно однорідними, що дозволило продовжити подальший аналіз.

Загалом, в обох групах дослідження нами також не встановлено достовірної різниці також щодо періопераційних показників (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Порівняння періопераційних даних досліджуваних груп

Параметри	Маоопіоїдна група А (n=13)	Стандартна група А (n=17)	Значення p при α=0,05
Тривалість операції, хв.	204,15±19,90	205,35±16,85	0,859
Тривалість анестезії, хв.	220,62±17,19	225,12±15,47	0,458
Кількість анастомозів: - 2, n (%) - 3, n (%)	 5 (38,46%) 8 (61,54%)	 7 (41,18%) 10 (58,82%)	0,631
Тривалість ШК, хв.	85,77±12,92	83,88±10,99	0,669
Тривалість перетискання аорти, хв.	23,23±3,78	26,00±5,06	0,061
Потреба в ЕрМ, - 1 одиниця - >1 одиниці	 9 (69,23%) 3 (23,07%)	 8 (47,06%) 5 (29,41%)	 0,225 0,698

Примітки. ШК – штучний кровообіг; ЕрМ – еритроцитарна маса

Як свідчить таблиця 4.2, між групами дослідження не спостерігалося достовірної різниці щодо тривалості операції (p=0,859), анестезії (p=0,458), ШК (p=0,458) та тривалості перетискання аорти (p=0,061). Кількість накладених анастомозів (p=0,631), як і інтраопераційна потреба в еритроцитарній масі (p=0,121) також достовірно не відрізнялася між групами дослідження (табл. 4.2).

Для виключення впливу на результати дослідження можливої інтраопераційної гіпоксії, зумовленої неадекватною доставкою кисню під час

штучного кровообігу, нами також оцінювалися показники кислотно-основного стану та газового складу венозної крові (табл. 4.3, табл. 4.4).

Таблиця 4.3

Динаміка параметрів кислотно-основного стану та газового складу крові під час АКШ у малоопіоїдній групі А

Параметри	Вихідні значення	На початку ШК	В кінці ШК
Гемоглобін, г/л	119,46±11,45	99,53±9,51*	107,54±10,82
Лактат, ммоль/л	1,15±0,34	1,02±0,42	1,12±0,28
Глюкоза, ммоль/л	5,61±1,27	5,03±0,81	5,80±1,29
pH	7,37±0,04	7,36±0,04	7,36±0,03
p_vCO_2, мм рт.ст.	39,0 (33,0;43,0)	40,0 (35,0;43,0)	40,5 (32,5;44,0)
p_vO_2, мм рт.ст.	51,0 (44,0;65,0)	53,0 (46,0;67,0)	53,00 (49,0;68,0)
ctO_2, Vol%	16,27±1,53	13,61±1,28*	14,68±1,45
p50, мм рт.ст.	29,0 (29,0;30,0)	27,0 (25,0;29,0)	28,0 (26,0;30,0)
cBase (Efc), ммоль/л	-1,50 (-3,1;1,8)	-2,50 (-3,4;-1,1)	-3,20 (-4,5;2,0)
$cHCO_3^-$(P,st), ммоль/л	22,63±1,74	22,06±1,21	21,91±2,09
Швидкість АШК, л/хв.	-	4,72±0,55	4,61±0,48
DO2, мл O_2/хв/м^2	-	317,81±20,07	326,21±28,72

Примітки. * - $p<0,05$ – в порівнянні з вихідними значеннями; АШК – апарат штучного кровообігу pH – водневий показник; p_vCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу у крові; p_vO_2 – парціальний тиск кисню в крові; ctO_2 – киснева ємність крові; p50 – парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем; cBase – дефіцит основ; $cHCO_3^-$ – концентрація йонів гідроген карбонату; DO_2 – доставка кисню.

У пацієнтів малоопіоїдної групи А серед показників кислотно-основного стану та газового складу крові, достовірно спостерігалися зміни лише рівня Hb та кисневої ємності крові. Так, після переведення на ШК за рахунок гемодилюції спостерігалося достовірне зниження рівня Hb на 16,68% (p=0,031) та кисневої ємності крові на 16,35% (p=0,035) в порівнянні з вихідним рівнем (табл. 4.3). В той же час, у жодного пацієнта доставка кисню не знижувалися нижче

критичного критичного значення (272 мл O_2/хв/м^2), що досягалось зростанням при необхідності продуктивності АШК. Що стосується інших показників кислотно-основного стану та газового складу крові (pCO_2, pO2, p50, cBase (Efc), pH, $cHCO_3^-$(P,st), лактат), то вони впродовж оперативного втручання не виходили за межі референтних значень (табл. 4.3). Схожа картина щодо показників кислотно-основного стану та газового складу крові спостерігалася також серед пацієнтів стандартної групи А (табл. 4.4)

Таблиця 4.4

Динаміка показників кислотно-основного стану та газового складу крові під час ШК у стандартній групі А

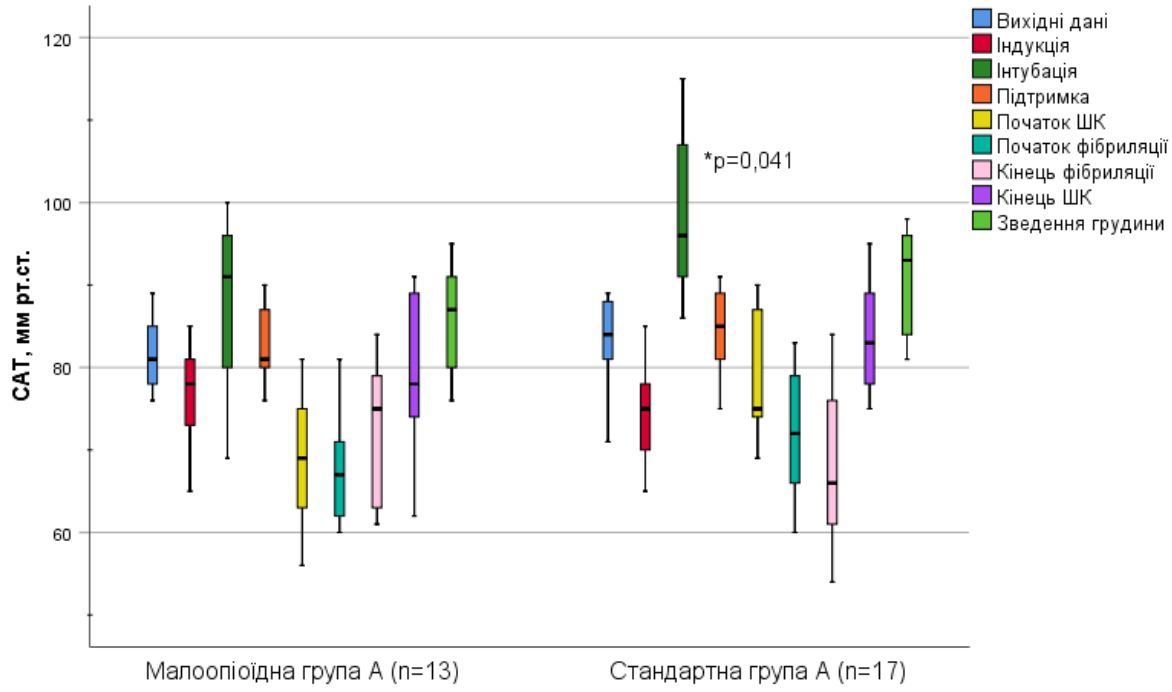
Показник	Вихідні Значення	На початку ШК	В кінці ШК
Гемоглобін, г/л	123,05±11,31	102,59±9,51*	111,12±10,31
Лактат, ммоль/л	1,19±0,22	1,29±0,24	1,23±0,23
Глюкоза, ммоль/л	5,52±0,95	5,45±0,93	5,54±0,91
pH	7,35±0,04	7,36±0,04	7,35±0,03
p_vCO_2, мм рт.ст.	38,0 (34,0;42,0)	38,0 (31,0;43,0)	40,0 (33,0;44,0)
p_vO_2, мм рт.ст.	52,0 (49,0;60,0)	54,0 (49,0;62,0)	53,0 (43,0;68,0)
ctO_2, Vol%	16,76±1,51	14,03±1,27*	15,15±1,37
p50, мм рт.ст.	29,0 (27,0;30,0)	27,0 (25,0;30,0)	27,0 (25,0;30,0)
cBase (Efc), ммоль/л	-2,1 (-4,6;-0,2)	-1,3 (-3,6;0,6)	-3,0 (-3,9;-1,8)
$cHCO_3^-$(P,st), ммоль/л	22,21±1,65	21,88±1,49	21,80±1,37
Швидкість АШК, л/хв.	-	4,68±0,51	4,59±0,43
DO2, мл O_2/хв/м^2	-	321,69±22,18	334,21±34,81

Примітки. * - $p<0,05$ – в порівнянні з вихідними значеннями; АШК – апарат штучного кровообігу pH – водневий показник; p_vCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу у крові; p_vO_2 – парціальний тиск кисню в крові; ctO_2 – киснева ємність крові; p50 – парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем; cBase – дефіцит основ; $cHCO_3^-$ – концентрація йонів гідроген карбонату; DO_2 – доставка кисню.

Зокрема, після початку перфузії, фіксувалося достовірне зниження рівня гемоглобіну на 16,63% (p=0,029) та кисневої ємності крові на 16,29% (p=0,039) в порівнянні з вихідним рівнем (табл. 4.4). Тоді як значення pCO_2, pO2, p50, cBase (Efc), pH, $cHCO_3^-$(P,st), лактату впродовж операції не виходили за межі референтних значень (табл. 4.4).

Таким чином, в обох групах пацієнтів при проведенні штучного кровообігу виявлялася адекватна доставка кисню та показники кислотно-основного стану та газового складу крові не виходили за межі референтних значень.

Проведення анестезіологічного забезпечення у обох групах дослідження характеризувалося відносною гемодинамічною стабільністю. Так, як у малоопіоїдній групі А, так і в стандартній групі А коливання САТ під час оперативного втручання не перевищувало 20% від вихідного рівня (рис. 4.1).

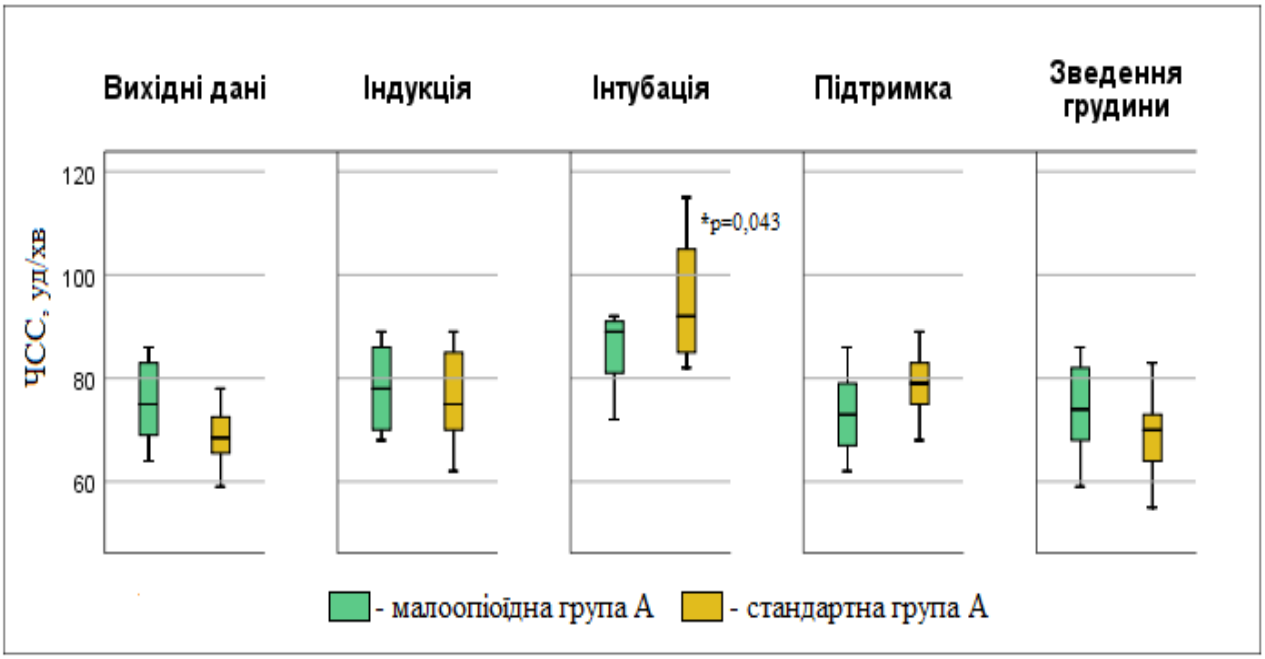


Примітки. * - в порівнянні з попереднім значенням; ШК – штучний кровообіг

Рис. 4.1 Особливості динаміки сАТ (мм рт.ст.) при аортокоронарному шунтуванні у пацієнтів зі стандартною та малоопіоїдною схемами анестезіологічного забезпечення

Хоча, варто зазначити, що на етапі інтубації трахеї у пацієнтів стандартної групи спостерігалося достовірне зростання САТ на 32,81% в порівнянні з етапом індукції (p=0,041) (рис. 4.1).

Що стосується ЧСС, то у пацієнтів малоопіоїдної групи А значення даного параметру виявлялось на всіх етапах без достовірної різниці в порівнянні з вихідним рівнем (рис. 4.2).



Примітки. *- в порівнянні з вихідними даними; ЧСС – частота серцевих скорочень

Рис. 4.2 Особливості динаміки частоти серцевих скорочень (уд/хв) при аортокоронарному шунтуванні у пацієнтів зі стандартною та малоопіоїдною схемами анестезіологічного забезпечення

В той же час, у пацієнтів стандартної групи А ЧСС виявлялась достовірно вищою на етапі інтубації трахеї на 28,78% (p=0,043) в порівнянні з вихідним рівнем, однак в межах референтних значень.

Результати визначення Анексину V показали зростання даного показника в кінці оперативного втручання в порівнянні з вихідними значеннями. Так, у пацієнтів з стандартною схемою анестезіологічного забезпечення спостерігалося достовірне зростання рівня Анексину V в 1,8 рази (p=0,047) в порівнянні з вихідним рівнем.

Таблиця 4.5

Динаміка Анексину V залежно від схеми анестезіологічного забезпечення

Параметри	Анексин V, пг/мл		Значення p при α =0,05
	до операції	після операції	
Малоопіоїдна група А (n=13)	0,74±0,53	0,85±0,52	0,736
Стандартна група А (n=17)	0,71±0,56	1,28±0,75	0,047
Значення p при α =0,05	0,854	0,042	

Однак, у пацієнтів малоопіоїдної групи А виявлялась лише тенденція до зростання Анексину V в порівнянні з вихідними значеннями (p=0,736) (рис. 4.5).

Аналіз даного показника між групами дослідження показав відсутність достовірної різниці між вихідними результатами (p=0,854). В той же час, вже в кінці оперативного втручання, рівень антиапоптичного Анексину V виявлявся достовірно нижчим на 50,6% у пацієнтів малоопіоїдної групи А в порівнянні зі стандартною групою А (рис. 4.5).

Таким чином, у даних групах дослідження, малоопіоїдна мультимодальна та стандартна схема анестезіологічного забезпечення характеризуються відносно схожим впливом на динаміку САТ та ЧСС під час АКШ зі ШК, за винятком етапу інтубації трахеї. Однак, у пацієнтів з малоопіоїдною мультимодальною анестезією у 1,5 рази виявлявся достовірно нижчий (p=0,042) рівень Анексину V в кінці операції в порівнянні з даними результатами у пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення.

4.2. Вплив періопераційних факторів на рівень антиапоптичного Анексину V у пацієнтів досліджуваних груп

Результати нашого дослідження показали, що оцінка операційного ризику за EuroSCORE II показувала пряму кореляцію слабкої сили із рівнем Анексину V після операції (r=0,155, p=0,412) (рис. 4.3).

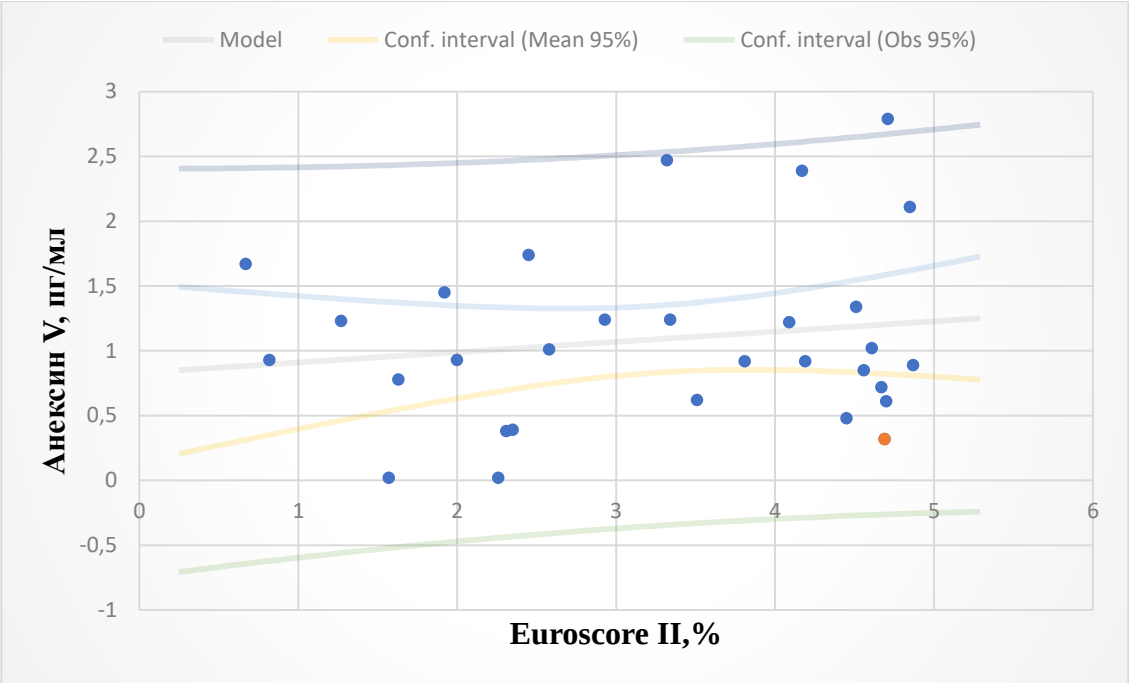


Рис. 4.3 Регресія Анексину V (пг/мл) від оцінки за EuroSCORE II (%) у пацієнтів обстежених груп (n=30)

В той же час, нами встановлена достовірна пряма кореляція помірної сили між рівнем Анексину V та тривалістю штучного кровообігу (r=0,323, p=0,042) (рис. 4.4).

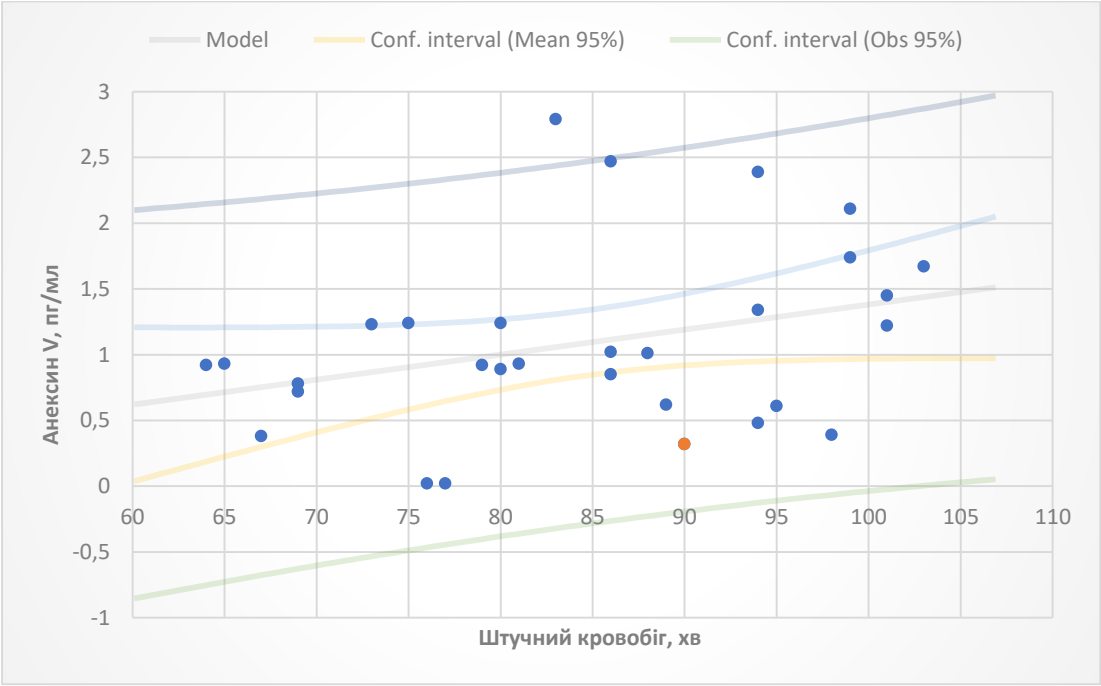


Рис. 4.4 Регресія рівня Анексину V (пг/мл) від тривалості штучного кровообігу (хв.) у пацієнтів обстежених груп (n=30)

При цьому, коефіцієнт детермінації R^2 складав 0,104. Таким чином, 10,4% від післяопераційного значення Анексину V залежало від зміни тривалості ШК (рис. 4.4).

Проведення кореляційного аналізу між тривалістю перетискання аорти та значенням Анексину V виявило прямий кореляційний зв'язок слабкої сили (r=0,253, p=0,177), однак без статистичної достовірності (рис. 4.5). Коефіцієнт детермінації R^2 складав 0,064, що свідчило про 6,5% залежність значення Аннексину V від тривалості перетискання аорти.

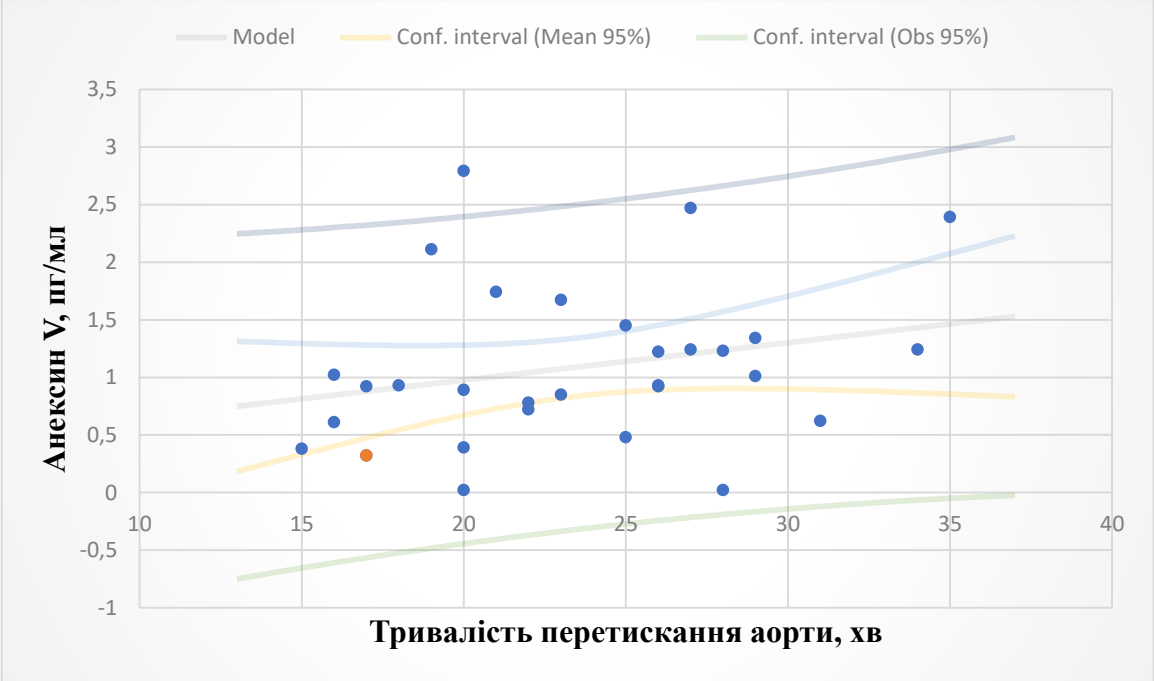
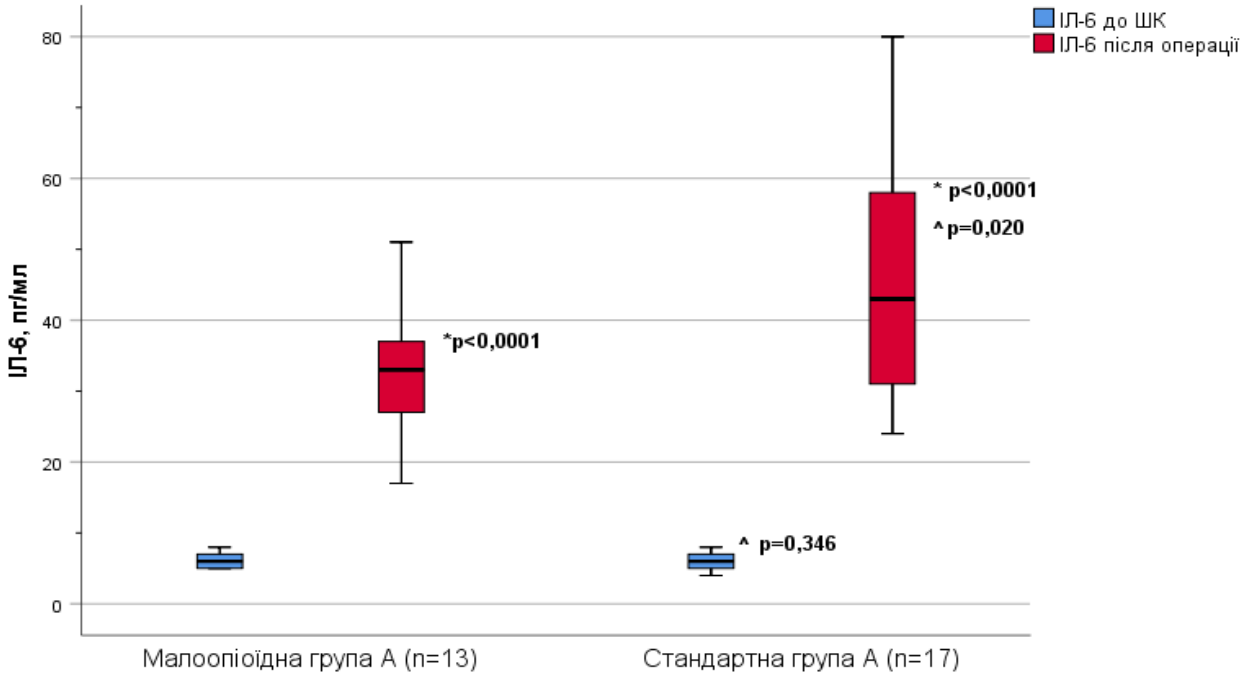


Рис. 4.5 Регресія Анексину V (пг/мл) від тривалості перетискання аорти (хв.) у пацієнтів обстежених груп (n=30)

Крім періопераційних факторів, також у дослідженні важливо було оцінити асоціативні взаємозв'язки між ІЛ-6 та Анексином V безпосередньо після оперативного втручання.

Загалом, у пацієнтів обох груп спостерігалося достовірне зростання рівнів ІЛ-6 безпосередньо в кінці операції: у 5,2 рази (p<0,0001) при малоопіоїдній схемі та у 7,8 разів (p<0,0001) при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення (рис. 4.6).



Примітки: * – в порівнянні з вихідним значенням; ^ – в порівнянні між групами дослідження

Рис. 4.6 Динаміка зміни рівнів ІЛ-6 (пг/мл) при проведенні аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом залежно від схеми анестезіологічного забезпечення (n=30)

Крім того, у пацієнтів малоопіоїдної групи А значення ІЛ-6 в кінці оперативного втручання виявлялося на 28,38% (p=0,020) достовірно нижчим в порівнянні з стандартною групою А (рис. 4.6).

Цікаво, що при аналізі асоціативних зв’язків між значенням Анексину V та рівнем ІЛ-6 виявлявся зворотна слабка кореляція (r=-0,117, p=0,523) (рис. 4.7).

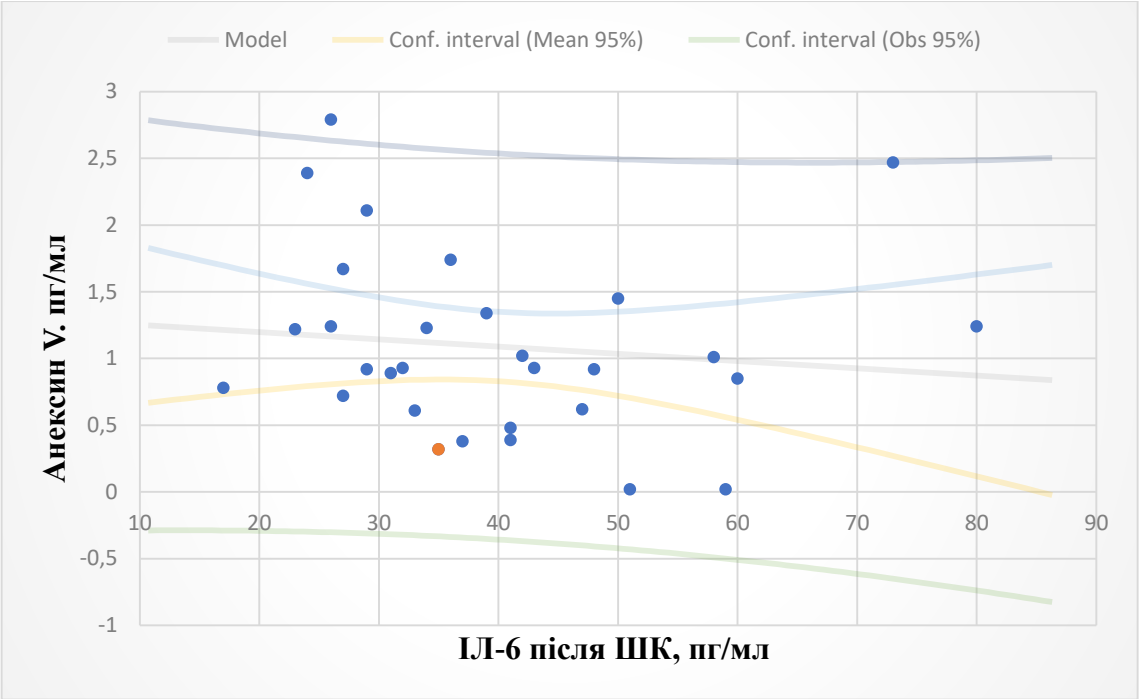


Рис. 4.7 Регресія Анексину V (пг/мл) від значення ІЛ-6 після ШК (пг/мл) у пацієнтів досліджуваних груп (n=30)

Як бачимо з результатів дослідження, пацієнти мультимодальної групи А характеризувалися достовірно нижчим значенням Анексину V (табл. 4.5) на фоні достовірно нижчого рівня ІЛ-6 (рис. 4.6) в порівнянні зі стандартною групою А. Крім того, достовірна пряма кореляція помірної сили виявлялася між значенням Анексину V та тривалістю штучного кровообігу (r=0,323, p=0,042).

Висновки до розділу 4

- У пацієнтів з малоопіоїдною мультимодальною анестезією на 50,6% виявлявся достовірно нижчий рівень Анексину V в кінці операції в порівнянні з даними результатами у пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення (0,85±0,52 проти 1,28±0,75, p=0,042).
- Достовірна пряма кореляція помірної сили виявлялася між значенням Анексину V та тривалістю штучного кровообігу (r=0,323, p=0,042)

Результати, наведені у четвертому розділі дисертаційного дослідження, висвітлено у публікації:

Маруняк С.Р., Лоскутов О.А., Дружина О.М., Малиш І.Р., Коротчук Н.В. Вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії на динаміку анексину V у плазмі крові хворих, яким виконують кардіохірургічні втручання. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2020.– № 4.– С. 20–28. http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.2028

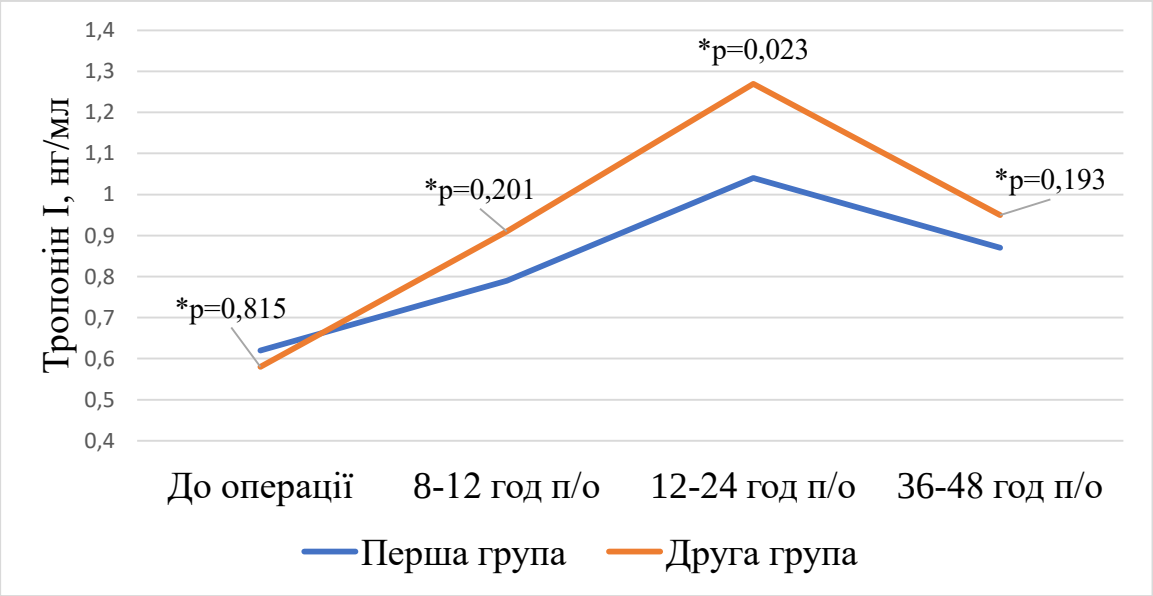
РОЗДІЛ 5
ОЦІНКА КІНЦЕВИХ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

У даному розділі висвітлюються питання щодо впливу малоопіоїдної та стандартної схем анестезіологічного забезпечення на кінцеві клінічні результати раннього післяопераційного періоду. Також проаналізовано асоціативні зв'язки таких факторів як ІЛ-6 та Анексин V з частотою розвитку ПОФП та синдрому низького серцевого викиду.

Цей розділ складається з 3 підрозділів та ілюстрований 11 таблицями та 10 рисунками.

5.1Аналіз ранніх післяопераційних даних та ускладнень

Ранній післяопераційний період після АКШ, зважаючи на можливу інтраопераційну травму міокарда та його реваскуляризацію, характеризувався достовірним зростанням рівнів Тропоніну I (рис. 5.1).

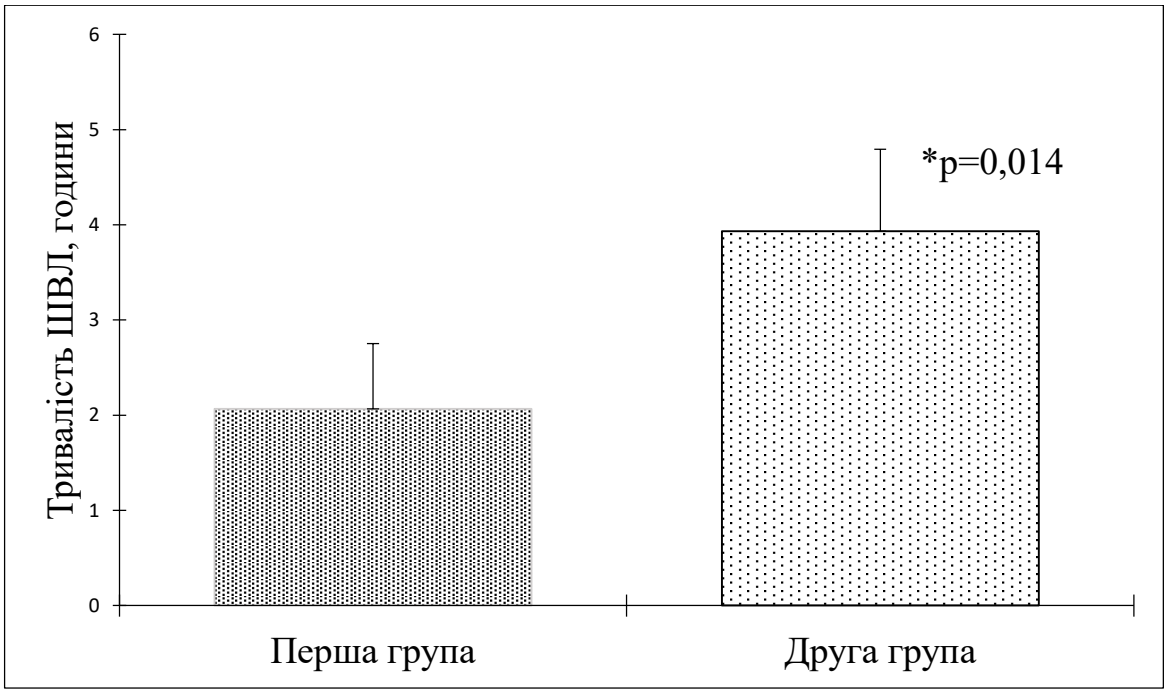


Примітка. * – порівняння між групами дослідження

Рис. 5.1 Динаміка рівня Тропоніну I (нг/мл) в ранньому післяопераційному дослідженні у групах дослідження

Так, через 8-12 годин після хірургічного втручання виявлялося істотне зростання рівнів тропоніну I на 27,4% (p=0,015) та на 56,9% (p=0,002) як у пацієнтів першої, так і другої групи, відповідно (рис. 5.1). Однак, незважаючи на відсутність достовірної різниці щодо Тропоніну I між групами дослідження до операції (p=0,409) та через 8-12 годин після операції (p=0,201), рівні даного кардіоспецифічного маркера через 12-24 год після операції у пацієнтів першої групи виявлялись на 24,0% достовірно нижчими (p=0,023) в порівнянні зі стандартною групою (рис. 5.1). В подальшому через 36-48 годин спостерігалося повернення рівня Тропоніну I до вихідного рівня без достовірної різниці між групами дослідження на етапах спостереження (p=0,193).

При аналізі тривалості ШВЛ у ранньому післяопераційному періоді нами встановлено достовірно коротшу тривалість механічної вентиляції у пацієнтів першої групи з мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезії в порівнянні з другою групою (2,0 (2,0;3,0) год проти 4,0 (3,0;5,0), p=0,014) (рис. 5.2).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження

Рис. 5.2 Тривалість перебування пацієнтів на ШВЛ у ранньому післяопераційному періоді

Крім того варто зазначити, що у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів першої групи в 1,75 раз (p=0,088) рідше виникала потреба у реінтубації, в порівнянні з другою групою, однак без достовірної різниці (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Потреба в реінтубації у ранній післяопераційний період

Досліджувані групи	Потреба у реінтубації		Загальна кількість пацієнтів	Xi-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Перша група	4 (6,7%)	56 (93,3%)	60	2,911	0,088
Друга група	7 (11,7%)	53 (88,3%)	60		

Що стосується кардіальних ускладень, то у пацієнтів першої групи більше ніж у два рази (p=0,031) достовірно рідше спостерігався розвиток ПОФП в порівнянні з другою групою (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частота післопераційної фібриляції передсердь

Досліджувані групи	Фібриляція передсердь		Загальна кількість пацієнтів	Xi-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Перша група	9 (15,0%)	51 (85,0%)	60	4,658	0,031
Друга група	19 (31,7%)	41 (68,3%)	60		

Також у 2,0 рази рідше у пацієнтів малоопіоїдної групи виникала шлуночкова тахікардія чи фібриляція, хоча результати недостовірні (p=0,402) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Частота післяопераційної шлуночкової тахікарджії чи фібриляції

Досліджувані групи	Шлуночкова тахікардія/фібриляція		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Перша група	2 (3,3%)	58 (96,7%)	60	0,702	0,402
Друга група	4 (6,6%)	56 (93,4%)	60		

При аналізі частоти порушень провідності між групами дослідження встановлено, що у пацієнтів першої групи з мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезії у 1,5 рази частіше спостерігався розвиток атріовентрикулярних блокад (p=0.509), однак усі епізоди були пов’язані з АВ-блокадами I та II ступеня, які не загрожували життю та не вимагали застосування кардіостимулятора (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Частота АВ-блокади у ранній післяопераційний період

Досліджувані групи	Атріо-вентрикулярна блокада		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Перша група	6 (10,0%)	54 (90,0%)	60	0,436	0,509
Друга група	4 (6,7%)	56 (93,3%)	60		

Одним з частих кардіальних ускладнень, яке виявлялося в обох групах дослідження, був синдром низького серцевого викиду (табл. 5.5). Зокрема, у нашому дослідженні у пацієнтів першої групи у 2,3 рази достовірно рідше спостерігався синдром низького серцевого викиду в порівнянні з другою групою (11,7% проти 26,7%, p=0,037).

Таблиця 5.5

Частота СНСВ в ранньому післяопераційному періоді

Досліджувані групи	Синдром низького серцевого викиду		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Перша група	7 (11,7%)	53 (88,3%)	60	4,357	0,037
Друга група	16 (26,7%)	44 (73,3%)	60		

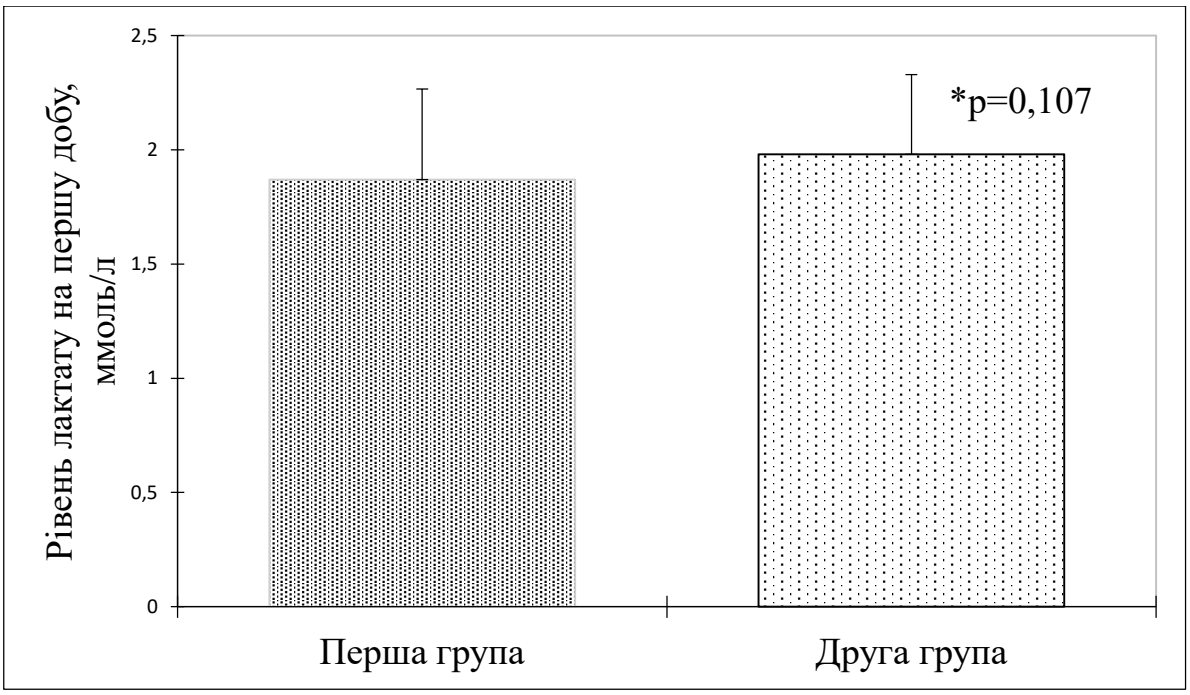
У звзяку з цим у пацієнтів першої групи з мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезії рідше застосовувалися інотропні агенти довше ніж 24 години в порівнянні з другою групою (16,7% проти 31,7%, p=0,055) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Потреба в інотропних агентах більше 24 години після операції

Досліджувані групи	Інотропи >24 годин		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Перша група	10 (16,7%)	50 (83,3%)	60	3,683	0,055
Друга група	19 (31,7%)	41 (68,3%)	60		

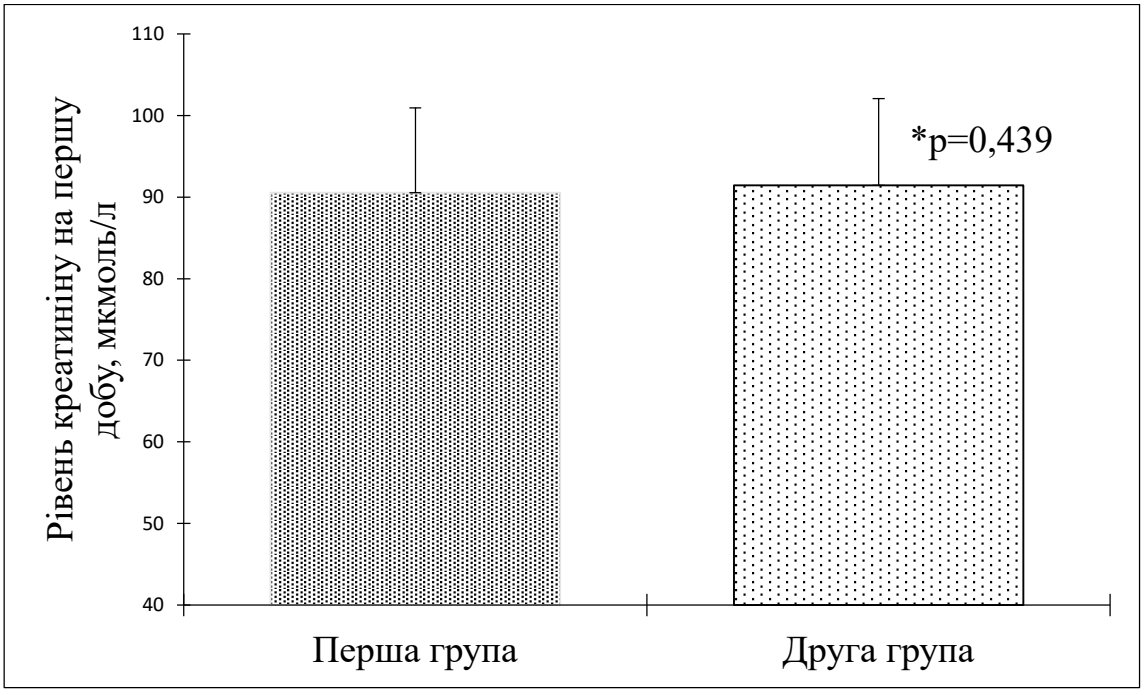
При аналізі лабораторних показників, на першу добу після оперативногов тручання між групами дослідження фіксувалася відсутність достовірної різниці щодо рівнів лактату у плазмі крові (1,87±0,39 проти 1,98±0,35, p=0,107) (рис. 5.3).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження

Рис. 5.3 Рівні лактату (ммоль/л) на першу добу після операції у групах дослідження

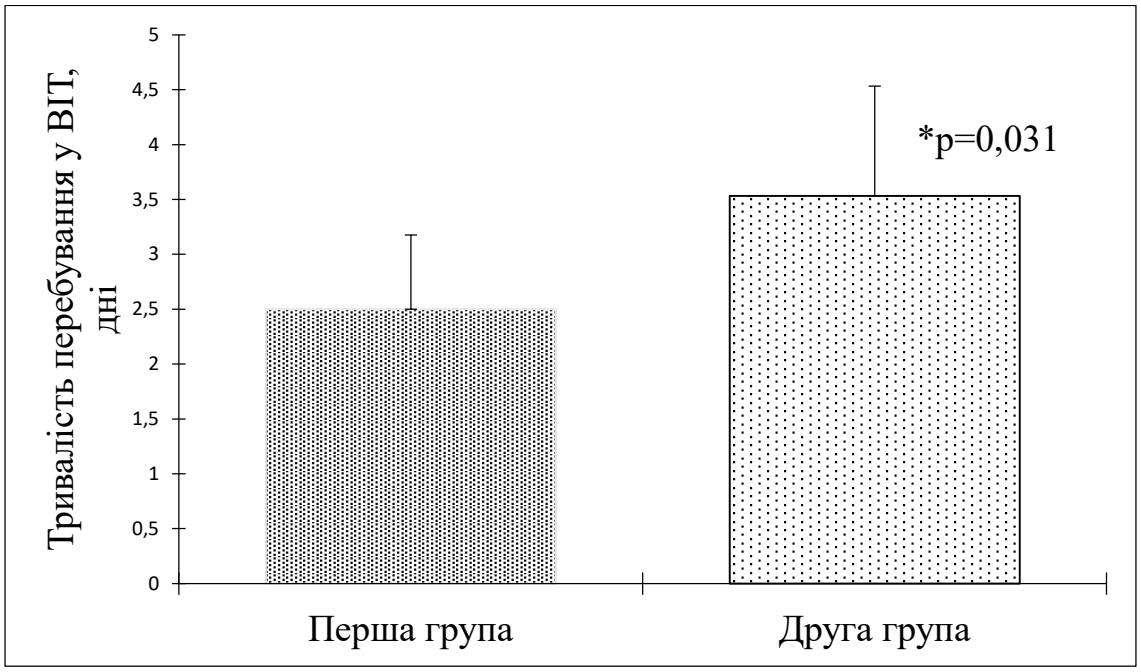
Також достовірної різниці не виявлялося стосовно рівня креатиніну на першу добу після операційного втручання (90,53±10,39 проти 91,43±10,65, p=0,439, відповідно) (рис.5.4).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження

Рис. 5.4 Рівні креатиніну (мкмоль/л) на першу добу після операції у групах дослідження

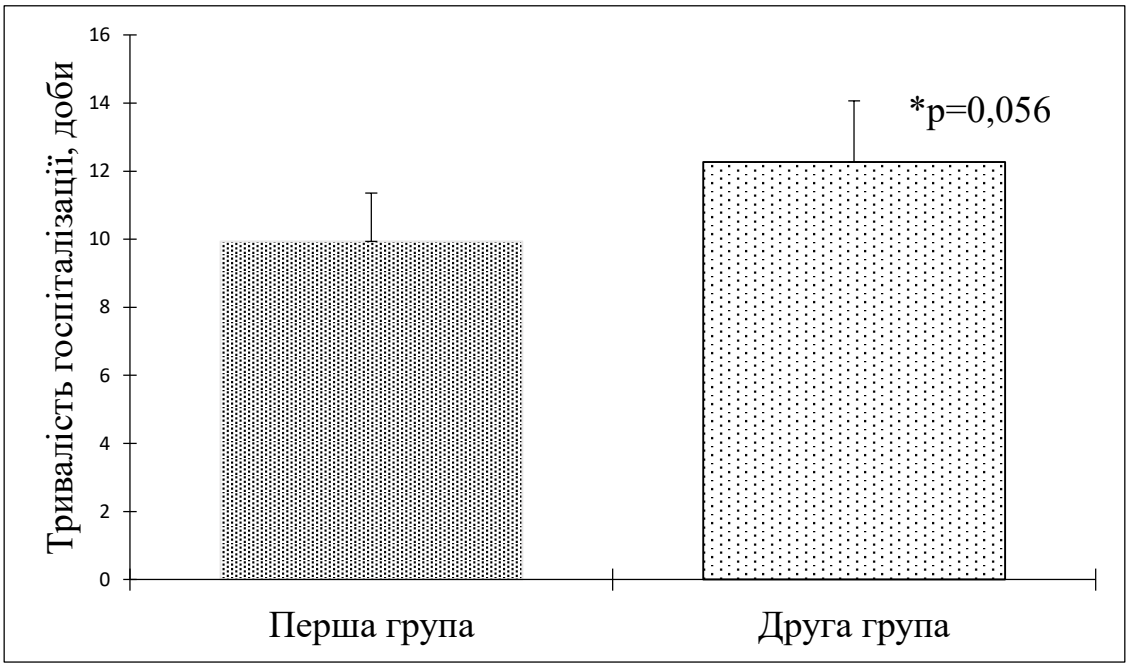
Загалом, тривалість перебуванні у ВІТ пацієнтів першої групи виявлялась достовірно нижчою в порівнянні з другою групою (2,0 (2,0;3,0) доби проти 3,5 (3,0;4,0) доби, p=0,031) (рис. 5.5).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження; ВІТ – відділення інтенсивної терапії

Рис. 5.5 Тривалість перебування у ВІТ (доби)

Однак, загальна тривалість госпіталізації достовірно не відрізнялася між групами дослідження (11,0 (9,25;12,75) діб проти 12,0 (11,0;13,0) діб, p=0,056) (рис.5.6).



Примітки. * - в порівнянні між групами дослідження;

Рис. 5.6 Тривалість госпіталізації (доби) пацієнтів досліджуваних груп

5.2 Вивчення асоціативних зв’язків між розвитком післяопераційних ускладнень та періопераційними показниками

У таблиці 5.7 наведені парні кореляції серед показників, включених до регресійної моделі.

Таблиця 5.7

Кореляції між показниками

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Вік, роки	0,230	-0,069	-0,066	0,008	-0,151	0,016	**0,171**	0,009	0,004
2. АГ, ступінь		-0,017	0,100	-0,044	-0,121	0,122	0,106	0,128	**0,291**
3. Тривалість ШК, хв			**0,170**	-0,168	0,095	0,025	**0,191**	**0,181**	**0,171**
4. Тривалість операції, хв				-0,040	0,068	0,131	-0,003	0,128	0,084
5. ФВ до операції, %					-0,104	-0,111	-0,089	**0,193**	0,101
6. Перетискання аорти, хв						**0,229**	**0,187**	**0,208**	**0,189**
7. ІЛ-6, пг/мл							**0,407**	**0,517**	**0,523**
8. Потреба в ЕрМ, дози								**0,185**	0,166
9. СНСВ									
10. ПОФП									

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ЕрМ – еритроцитарна маса; СНСВ – синдром низького серцевого викиду; ПОФП – післяопераційна фібриляція передсердь. При усіх значеннях >0,170 – $p<0,05$

Достовірно корелювали з СНСВ такі показники як тривалість ШК (r=0,181, p=0,029; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість перетискання аорти (r=0,208, p=0,015; прямий кореляційний зв'язок низької сили), рівень ІЛ-6 після ШК (r=0,517, p=0,001; прямий кореляційний зв'язок помірної сили), ФВ до операції (r=0,193, p=0,011; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та потреба в інтраопераційному введенні еритроцитарної маси (r=0,185, p=0,022; прямий кореляційний зв'язок низької сили).

Що стосується ПОФП, то достовірно з даним ускладненням корелювали артеріальна гіпертензія (r=0,291, p=0,009; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість ШК (r=0,171, p=0,018; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість перетискання аорти (r=0,189, p=0,013; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та рівень ІЛ-6 після ШК (r=0,523, p=0,001; прямий кореляційний зв'язок помірної сили). Що цікаво, вік також корелював з ступенем артеріальної гіпертензії (r=0,230, p=0,006; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та з потребою в трансфузії еритроцитарної маси (r=0,171, p=0,043; зворотній кореляційний зв'язок низької сили).

Результати регресійної моделі [F (8, N=120)=6.748, p<.001, R2=0.327] показали, що лише ФВ до операції (p=0.036), тривалість ШК (p=0,028), тривалість перетискання аорти (p=0,044) та рівень ІЛ-6 після ШК (p=0,001) виступали істотними предикторами СНСВ (табл 5.8).

Таблиця 5.8

Регресійний аналіз предикторів СНСВ

Показники	**Крок 1** Beta (SE)	**Крок 2** Beta (SE)
Вік, роки	-0,012 (0,07)	
АГ, ступінь	0,098 (0,074)	-
ФВ до операції, %	-0,102 (0,004)*	0,097 (0,004)
Тривалість ШК, хв	0,203 (0,03)*	0,176 (0,003)*****
Тривалість операції, хв	0,042 (0,002)	
Перетискання аорти, хв	-0,078 (0.007)*	0,089 (0,007)
ІЛ-6, пг/мл	0,565 (0,003)*	0,529 (0,002)*****
Потреба в ЕрМ, дози	-0,109 (0,052)	

Примітки. * – p<0,05; АГ – артеріальна гіпертензія; ШК – штучний кровообіг; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ЕрМ - еритроцитарна маса; SE – standard error.

В той же час, при вилученні неістотних факторів з регресійної моделі достовірними показниками для передбачення розвитку СНСВ виявлялись

тривалість ШК (p=0,032) та рівень ІЛ-6 після ШК (p=0,004) (табл 5.8). Остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 12,52, p <.001, R2 =0.304] охоплює майже третину усі факторів розвитку СНСВ. Таким чином, пацієнти з тривалішим ШК та вищим рівнем ІЛ-6 характеризувалися вищою частотою розвитку СНСВ.

З метою оцінки ефективності прогнозування розвитку СНСВ від рівня ІЛ-6 в кінці операції, нами побудований графік залежності чутливості від частоти хибно позитивних висновків, так звану ROC криву. Нами встановлено, що при граничному значенні для ІЛ-6 42,5 пг/мл чутливість та специфічність тесту складали 73,1% та 75,5%, відповідно, площа під кривою – С-0,84 (95% ДІ 0,77-0,92) (рис. 5.7).

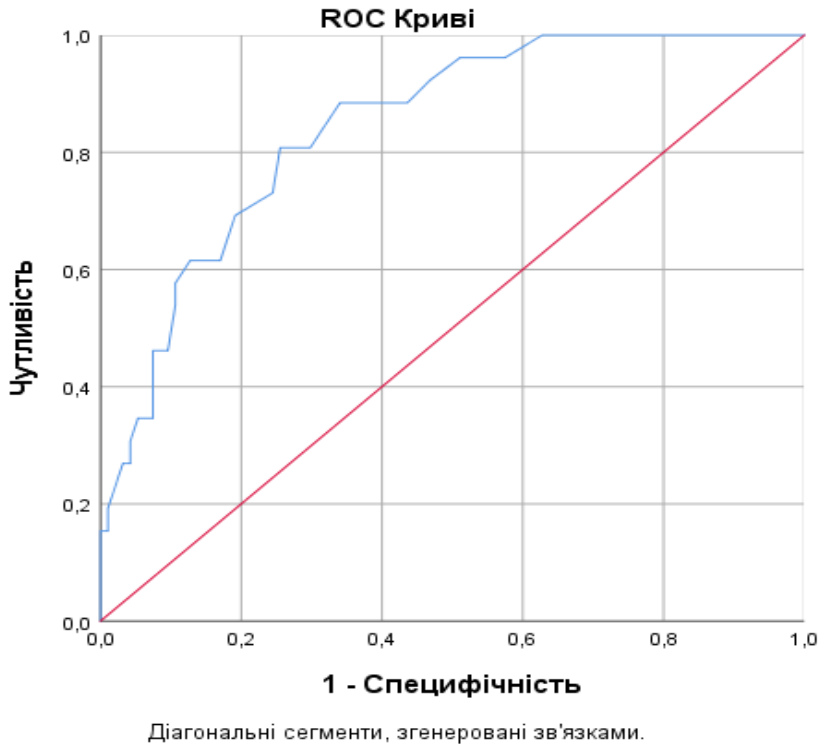


Рис. 5.7 ROC крива впливу рівнів ІЛ-6 після ШК на розвиток СНСВ, площа під кривою С-0,84 (95% ДІ 0,77-0,92). Для граничного значення 42,5 пг/мл, чутливість та специфічність складали 73,1% та 75,5%, відповідно

При побудові регресійної моделі [F (8, N=120)=6,11, p<.001, R2=0.335] шодо предикторів ПОФП нами було встановлено, що лише ступінь АГ,

тривалість ШК, рівень ІЛ-6 після ШК та потреба в трансфузії еритроцитарної маси виступали істотними предикторами ПОФП (табл 5.9).

Надалі, при вилученні неістотних факторів з регресійної моделі достовірними показниками для передбачення ПОФП виявлявся лише рівень ІЛ-6 після ШК, остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 11,54, p <.001, R2 =0.286] (табл 5.9). Таким чином, пацієнти з вищим рівнем ІЛ-6 харатеризувалися вищою частотою розвитку ПОФП.

Таблиця 5.9

Регресійний аналіз предикторів ПОФП

Показники	Крок 1 Beta (SE)	Крок 2 Beta (SE)
Вік, роки	0,535 (0,003)	
АГ, ступінь	0,153 (0,084)*	0,144 (0,083)
ФВ до операції, %	0,023 (0,004)	
Тривалість ШК, хв	-0,003 (0,003)*	-0,059 (0,003)
Тривалість операції, хв	0,027 (0,002)	
Перетискання аорти, хв	-0,108 (0,008)	
ІЛ-6, пг/мл	0,535 (0,003)*	0,524 (0,003)*
Потреба в ЕрМ	-0,46 (0,06)*	-0,063(0,058)

Примітки. * – p<0,05; АГ – артеріальна гіпертензія; ШК – штучний кровообіг; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ЕрМ - еритроцитарна маса; SE – standard error.

При оцінці ефективності прогнозування розвитку ПОФП від рівня ІЛ-6 в кінці операції встановлено, що при граничному значенні для ІЛ-6 40,0 пг/мл чутливість та специфічність складали 70,0% та 73,8%, відповідно, площа під кривою – С-0,80 (95% ДІ 0,71-0,88) (рис. 5.8).

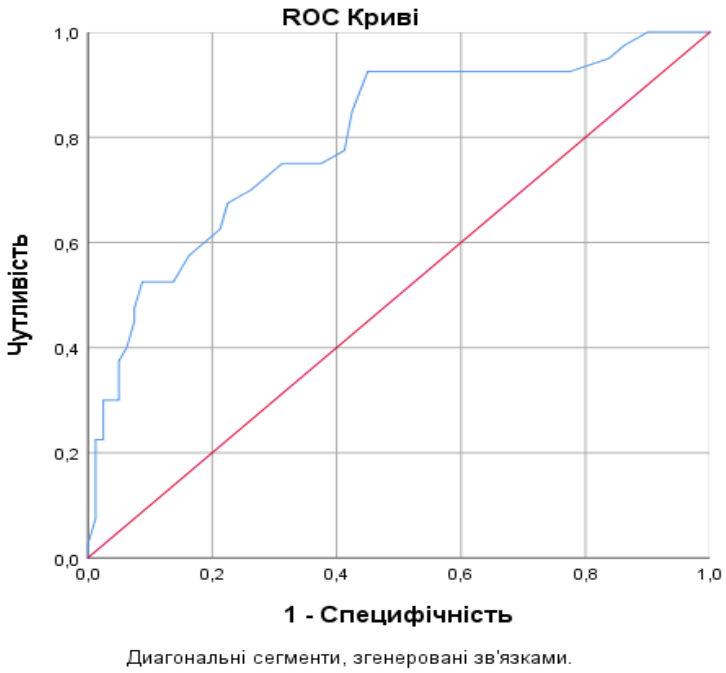


Рис. 5.8 ROC крива впливу рівнів ІЛ-6 після ШК на розвиток ПОФП, площа під кривою С-0,80 (95% ДІ 0,71-0,88). Для граничного значення 40,0 пг/мл, чутливість та специфічність складали 70,0% та 73,8%, відповідно.

5.3 Вивчення асоціативних зв’язків між розвитком післяопераційних ускладнень та рівнем Анексину V

При аналізі підгруп пацієнтів, у яких визначався Анексин V, як і загалом у всій вибірці, у пацієнтів малоопіоїдної групи А значно рідше фіксувався синдром низького серцевого викиду (7,6% проти 17,6%, p=0,427), однак отримані результати виявлялися недостовірними (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Частота СНСВ в ранньому післяопераційному періоді

Досліджувані групи	Синдром низького серцевого викиду		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Малоопіоїдна група А	1 (7,6%)	12 (92,4%)	13	0,632	0,427
Стандартна група А	3 (17,6%)	14 (82,4%)	17		

В той же час, проведення однофакторного дисперсійного аналізу показало, що у пацієнтів, у яких в післяопераційному періоді виявлялася СНСВ, спостерігався достовірно вищий рівень Анексину V після операції (p=0,001) (рис. 5.9).

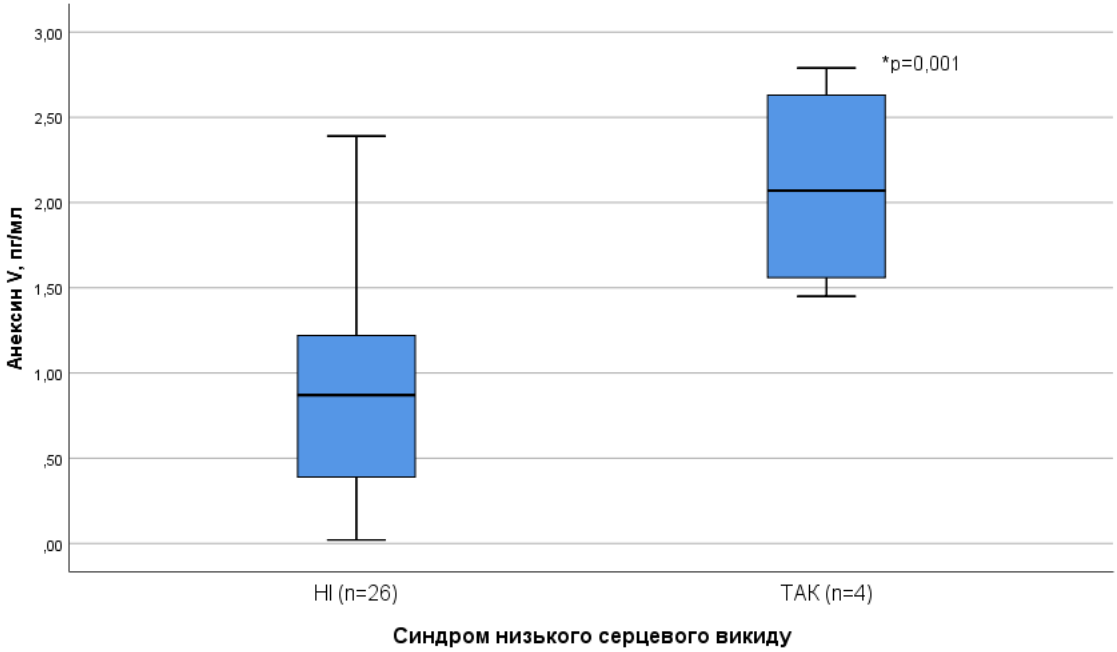


Рис. 5.9 Значення Анексину V (пг/мл) залежно від наявності синдрому низького серцевого викиду

У пацієнтів малоопіоїдної групи А також значно рідше спостерігався розвиток фібриляції передсердь в порівнянні зі стандартною групою А (15,4% проти 29,4%, p=0,368), однак без достовірної різниці (табл. 5.10),

Таблиця 5.11

Частота післопераційної фібриляції передсердь

Досліджувані групи	Фібриляція передсердь		Загальна кількість пацієнтів	Хі-квадрат	P-value
	Так	Ні			
Малоопіоїдна група А	2 (15,4%)	11 (84,6%)	13	0,810	0,368
Стандартна група А	5 (29,4%)	41 (69,7%)	17		

Проведення однофакторного дисперсійного аналізу не встановило достовірного зв'язку між рівнем Анексину V та частотою ПОФП (p=0,403) (рис.5.10).

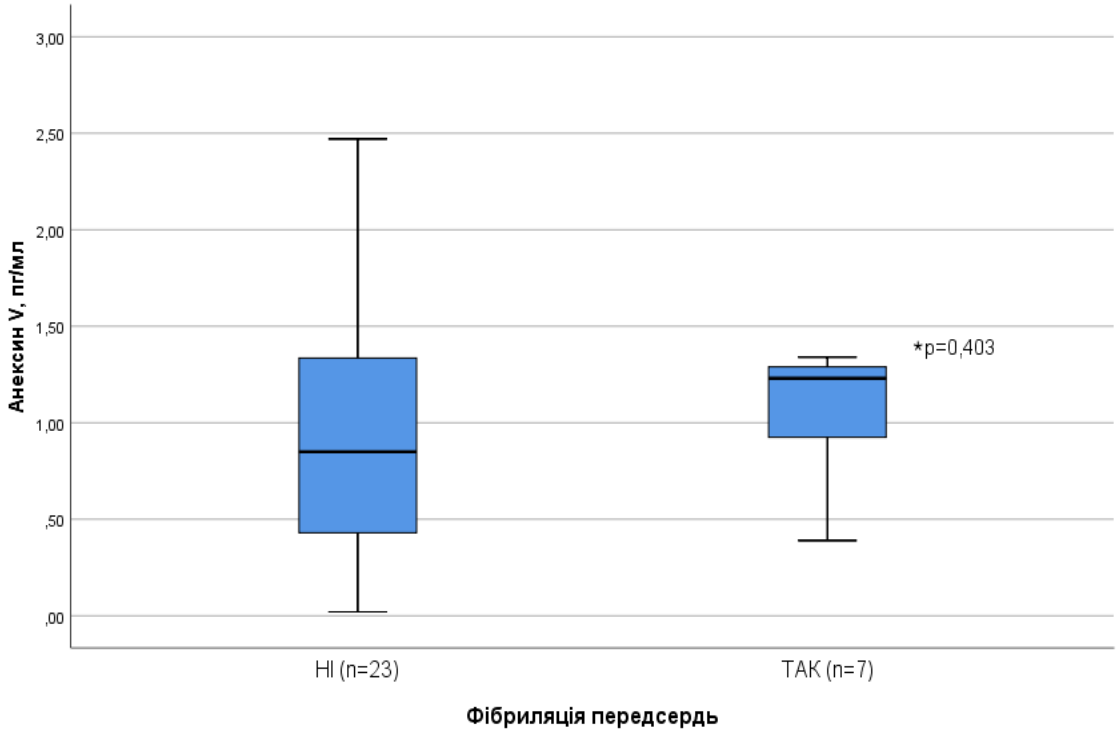


Рис. 5.10 Значення Анексину V (пг/мл) залежно від наявності післяопераційної фібриляції передсердь

Висновки до розділу 5

- У пацієнтів першої групи з мультимодальною малоопіоїдною анестезією була коротша тривалість ШВЛ в порівнянні зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення (2,0 (2,0;3,0) год проти 4,0 (3,0;5,0), p=0,014);
- У пацієнтів першої групи з мультимодальною малоопіоїдною анестезією більше ніж у два рази (p=0,031) достовірно рідше спостерігався розвиток ПОФП; у 2,3 рази достовірно рідше спостерігався СНСВ (11,7% проти 26,7%, p=0,037) в порівнянні з пацієнтами другої групи з стандартною схемою анестезіологічного забезпечення;
- У пацієнтів першої групи з мультимодальною малоопіоїдною анестезією тривалість перебуванні у ВІТ була нижчою в порівнянні з другою групою зі

стандартною схемою анестезіологічного забезпечення (2,0 (2,0;3,0) доби проти 3,5 (3,0;4,0) доби, p=0,031);

- ПОФП достовірно корелювала з наявністю артеріальної гіпертензії (r=0,291, p=0,009;), тривалістю ШК (r=0,171, p=0,018), тривалістю перетискання аорти (r=0,189, p=0,013), рівнем ІЛ-6 після операції (r=0,523, p=0,001) та потребою в трансфузії еритроцитарної маси (r=0,171, p=0,043);
- Розвиток СНСВ достовірно асоціювався з тривалістю ШК (r=0,181, p=0,029), тривалістю перетискання аорти (r=0,208, p=0,015;), рівнем ІЛ-6 після операції (r=0,517, p=0,001), ФВ до операції (r=0,193, p=0,011) та потребою в трансфузії еритроцитарної маси (r=0,185, p=0,022);
- Достовірними показниками для передбачення розвитку СНСВ виявлялись тривалість ШК (p=0,032) та рівень ІЛ-6 після операції (p=0,004), остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 12,52, p <.001, R2 =0.304];
- Достовірними показниками для передбачення розвитку ПОФП виявлявся лише рівень ІЛ-6 після операції, остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 11,54, p <.001, R2 =0.286];
- Проведення однофакторного дисперсійного аналізу показало, що у пацієнтів, у яких у післяопераційному періоді виявлявся СНСВ, спостерігався достовірно вищий рівень Анексину V після операції (p=0,001).

Результати, наведені у п’ятому розділі дисертаційного дослідження, висвітлено у таких публікаціях:

1. Маруняк С.Р., Лоскутов О.А., Дружина О.М., Малиш І.Р., Коротчук Н.В. Вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії на динаміку анексину V у плазмі крові хворих, яким виконують кардіохірургічні втручання. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2020.– № 4.– С. 20–28. http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.2028
2. Маруняк С.Р. Порівняльна характеристика ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування залежно від схеми анестезіологічного

забезпечення. Медицина невідкладних станів. – 2022. № 2. – С. 80-86 https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1479

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІХС належить до найчастіших захворювань з боку серцево-судинної системи та характеризується високим рівнем летальності. На сьогоднішній день, основним методом терапії даного захворювання вважається хірургічне лікування, причому за результатами досліджень Jacobs JP та співавт. (2016 р.) у пацієнтів, які перенесли АКШ у 1,5 рази нижча п’ятирічна летальність порівняно з пацієнтами, яким проводилась лише медикаментозна терапія [1].

Проведений аналіз літературних даних свідчить, що незважаючи на використання сучасних кардіопротективних методик, проведення АКШ супроводжується значною кількістю ускладнень, які в подальшому призводять до зростання тривалості госпіталізації, підвищення ранньої післяопераційної летальності та зниження якості життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді. Важливе значення в патогенезі даних ускладнень відводиться розвитку ССЗВ та активації апоптозу. Крім того, ще одним фактором розвитку післяопераційних ускладнень, за даними нашого дослідження, можуть виступати високі дози опіоїдів. У сукупності проаналізовані дослідження підтверджують безпеку клінічного використання схем анестезіологічного забезпечення з низькими дозами опіоїдів (короткої або тривалої дії) у кардіохірургічних хворих та підкреслюють можливість більш консервативного використання опіоїдів у кардіохірургії, враховуючи можливість швидшого одужання та нижчу вартість лікування.

Метою нашого дослідження було покращити результати оперативного втручання при АКШ в умовах ШК за рахунок зниження відсотку післяопераційних ускладнень шляхом вибору оптимальної схеми анестезіологічного забезпечення та рівня гіпотермії, при яких спостерігається мінімальна активація ССЗВ та апоптичних реакцій.

З цією метою нами було відібрано 120 пацієнтів, яким було показане проведення АКШ в умовах ШК. Залежно від схеми анестезіологічного забезпечення усі пацієнти були розділені на 2 групи – першу групу з

мультитмодальною малоопіоїдною анестезією (60 осіб) та другу групу зі стандартною схемою анестезії (60 осіб). Кожна з груп залежно від рівня температури тіла при штучному кровообігу поділена на 2 підгрупи – нормотермічну (35-37°С) та гіпотермічну (32-35°С).

На першому етапі, для оцінки впливу схем анестезіологічного забезпечення на розвиток запальної відповіді нами було вибрано визначення рівня ІЛ-6, оскільки його концентрація в сироватці крові є вірогідним показником активації каскаду запалення та предиктором подальшої захворюваності та летальності [9].

З метою аналізу впливу стандартної схеми анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії на розвиток запальної відповіді у даному дослідженні проаналізовано 60 пацієнтів, яким проводили АКШ в умовах ШК при нормотермії (30 пацієнтів) та помірній гіпотермії (30 пацієнтів).

Загалом, в обох групах тривалість операції (p=0,252) та анестезії (p=0,906), як і кількість аортокоронарних анастомозів (p=0,184) достовірно між собою не відрізнялися. Також не виявлено різниці стосовно таких факторів як тривалість ШК (p=0,857), перетискання аорти (p=0,882) та використання еритроцитарної маси (p=0,112), що дозволяє вважати дані групи однорідними за основними періопераційними показниками.

У обох групах пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення та різними рівнями гіпотермії виявлялися схожі зміни показників кислотно-основного стану та газового складу венозної крові, причому отримані дані свідчать про адекватність перфузії та відсутність гіпоксії на етапах ШК.

У пацієнтів з нормотермією та помірною гіпотермією в кінці операції спостерігалося достовірне зростання рівнів ІЛ-6 у 7,6 (p<0,0001) та у 6.9 (p<0,0001) раз в порівнянні з вихідними рівнями. В той же час, до початку штучного кровообігу рівні ІЛ-6 між пацієнтами з нормотермією та помірною гіпотермією при стандартній схемі анестезіологічного забезпечення достовірно між собою не відрізнялися (p=0,41). В подальшому, при визначенні рівнів ІЛ-6 у кінці операції також достовірної різниці у групах дослідження не спостерігалося

і лише на 1,98% (p=0,45) при нормотермії даний показник виявлявся вищим, ніж при гіпотермії.

Надалі для оцінки впливу малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення залежно від рівня гіпотермії на розвиток ССЗВ було проаналізовано 60 пацієнтів, яким проводили АКШ в умовах ШК при нормотермії (30 пацієнтів) та помірній гіпотермії (30 пацієнтів).

Загалом, щодо періопераційних даних, таких як тривалість операції (p=0,545), анестезії (p=0,836), штучного кровообігу (p=0,857) та перетискання аорти (p=0,882), а також кількості аортокоронарних анастомозів (p=0,581) і потреби у трансфузії еритроцитарної маси (p=0,421), то досліджувані групи статистично між собою не відрізнялися.

Достовірних змін параметрів кислотно-основного стану та газового складу крові, як і рівнів глюкози та лактату в порівнянні з вихідними значеннями у пацієнтів з малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення при помірній гіпотермії не спостерігалося.

У пацієнтів з нормотермією та помірною гіпотермією, в кінці операції спостерігалося достовірне зростання рівнів ІЛ-6 у 5,6 (p<0,0001) та у 5,5 (p<0,0001) раз в порівнянні з вихідними значеннями. В той же час, до початку штучного кровообігу рівні ІЛ-6 між пацієнтами з нормотермією та помірною гіпотермією при мультимодальній малоопіоїдній схемі анестезіологічного забезпечення достовірно між собою не відрізнялися (p=0,27). В подальшому, при визначенні рівнів ІЛ-6 у кінці операції, також достовірної різниці у групах дослідження не спостерігалося (p=0,65) і лише на 6,94% при нормотермії, даний показник виявлявся вищим, ніж при гіпотермії.

Зважаючи на те, що рівень гіпотермії достовірно не впливав на динаміку ІЛ-6, в подальшому, для порівняння впливу двох схем анестезіологічного забезпечення даний параметр не враховувався. Таким чином, для оцінки протизапального та знеболюючого ефекту даних схем анестезії сформовано дві групи по 60 пацієнтів у кожній.

Одними зі складових факторів, які сприяють продукції прозапальних цитокінів, в тому числі ІЛ-6, (разом з хірургічною травмою, ендотоксемією та контактом з контурами АШК) під час операційного втручання є активація симпатичної нервової системи, яка може виникати, незважаючи на адекватний рівень седації пацієнтів, що клінічно проявляється зростанням САТ та ЧСС. З огляду на це, важливо також оцінити адекватність симпатичного блоку при кожній із досліджуваних схем анестезіологічного забезпечення. Для оцінки адекватності даного ефекту проведено аналіз динаміки таких клінічних параметрів, як САТ та ЧСС.

Зокрема встановлено, що у пацієнтів першої групи, яким виконувалася малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення зміни середній АТ на всіх етапах хірургічного втручання достовірно між собою не відрізнялися ($p>0,05$), в тому числі і в період інтубації. При аналізі стандартної схеми анестезіологічного забезпечення під час інтубації відмічалося істотне зростання САТ в порівнянні з вихідними значеннями на 13,8±3,92% ($p=0,041$), що може свідчити про значну активацію симпатичної нервової системи на даному етапі. Загалом, між двома схемами анестезіологічного забезпечення достовірна різниця щодо САТ виявлялася на етапі інтубації трахеї ($p=0,021$), підтримки ($p=0,033$), початку ШК ($p=0,019$), початку ШЕФ ($p=0,043$), закінчення ШЕФ ($p=0,031$), закінчення ШК ($p=0,009$) та під час зведення груднини ($p=0,009$).

Схожі зміни фіксувалися також стосовно ЧСС. У пацієнтів першої групи ЧСС достовірно не змінювалася протягом усього хірургічного втручання, крім періоду штучного кровообігу, при якому використовувалась ШЕФ. В той же час, у пацієнтів другої групи відмічалося достовірне зростання ЧСС на 23,24±2,8% ($p=0,018$) у період інтубації трахеї, в порівнянні з вихідними значеннями, що також може бути маркером активації симпатичної нервової системи. Варто також зазначити, що на етапі інтубації трахеї та підтримки анестезії у пацієнтів першої групи ЧСС була на 15,45±2,1% ($p=0,033$) та на 8,33±1,5% ($p=0,046$) нижче в порівнянні з другою групою.

При аналізі рівнів ІЛ-6 до початку штучного кровообігу, достовірної різниці між вихідними значеннями ІЛ-6 у групах дослідження не спостерігалося (p=0,094). Проведення малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення характеризувалося достовірним зростанням рівня ІЛ-6 у 5,9 раз (p<0,0001) в порівнянні з вихідними значеннями. Стандартна схема анестезіологічного забезпечення також супроводжувалася достовірним зростанням рівнів ІЛ-6 у 7,2 раз (p<0,0001) в порівнянні з вихідними значеннями. В той же час, при порівнянні значень ІЛ-6 після зведення грудини між групами дослідження встановлено, що у пацієнтів першої групи рівні ІЛ-6 виявлялися на 25,61% достовірно нижчими (p=0,013) в порівнянні з даними результатами у пацієнтів другої групи.

Зважаючи на важливе значення рівня ІЛ-6 у розвитку ранніх кардіальних ускладнень, можливим механізмом зниження їх частоти при малоопіоїдній анестезії є зниження активації ССЗВ, що могло досягатися як власне безпосереднім зменшенням дози опіоїдів, так і додаванням таких середників як лідокаїн, кетамін чи дексмедетомідин. Зокрема, у досліджені Luggya TS та співавт. (2017) використання субнаркотичних доз кетаміну (0,5 мг/кг) при кардіохірургічних втручаннях характеризувалося достовірно нижчим рівнем ІЛ-6 у сироватці крові в ранній післяопераційний період в порівнянні з групою плацебо [137].

Що стосується дексмедетомідину, то як повідомляють у проведеному мета аналізі Li B та співавт. (2015) використання даного середника під час загальної анестезії достовірно знижувало рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та рівні фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-α), тоді як спостерігалося зростання рівню антизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 [152].

Схожий вплив на динаміку ІЛ також повідомляється і стосовно лідокаїну. Зокрема, у роботі de Oliveira M та співавт. (2015) застосування лідокаїну у дозах 2 мг/кг/год характеризувалося достовірним зниженням післяопераційної стресової відповіді, в тому числі нижчим рівнем ІЛ-6 в порівнянні з групами плацебо [127].

Також важливим інтраопераційним фактором, який стимулює продукцію ІЛ-6 під час штучного кровообігу виступає контакт крові пацієнта з фізіологічним блоком АШК. З огляду на це, для встановлення рівня взаємозв'язку між даними ознаками у досліджені застосовувався регресійний аналіз залежності рівнів ІЛ-6 від тривалості штучного кровообігу. Так, в результаті проведення регресійного аналізу між тривалістю штучного кровообігу та рівнем ІЛ-6 коефіцієнт кореляції r складав 0,293 (p=0,023), що відповідає достовірному прямому зв'язку помірної сили. При цьому, коефіцієнт детермінації R^2 визначався на рівні 0,086. Таким чином, лише 8,6% динаміки рівня ІЛ-6 залежало від зміни тривалості штучного кровообігу.

Іншим фактором, який може бути причиною активації запальної імунної відповіді, виступає гіпоксія, яка розвивається після перетискання аорти під час штучного кровообігу. Зокрема, проведення кореляційного аналізу між тривалістю перетискання аорти та рівнем ІЛ-6 виявило достовірний прямий кореляційний зв'язок помрної сили (r=0,314, p=0,014). Коефіцієнт детермінації R^2 при цьому складав 0,099, що свідчило про 9,9% залежність рівня ІЛ-6 від тривалості пере тискання аорти.

В той же час, проведення однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) щодо вивчення зв'язку між рівнем ІЛ-6 та кількістю використаної інтраопераційно еритроцитарної маси (в одиницях) виявило статистичну значимість відмінності міжгрупових дисперсій від внутрішньогрупових. Так, при даному аналізі отримано статистично достовірне значення критерію Фішера (F=9,07, при p=0,0004), що свідчить про істотну залежність рівня ІЛ-6 від кількості одиниць еритроцитарної маси, яка застосовувалась інтраопераційно.

Другий етап дослідження полягав у оцінці впливу схем анестезіологічного забезпечення на рівень антиапоптичного Анексину V у плазмі крові. З цією метою у 48 пацієнтів, включених у дослідження, нами було відібрано кров для визначення рівня Анексину V до операції та безпосередньо зразу після оперативного втручання. Загалом, серед 48 пацієнтів – 24 особам проводилася малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення та 24 особам – стандартна

схема анестезіологічного забезпечення. В той же час, у 18 пацієнтів результати дослідження виявились неінформативними і лише в 30 пацієнтів було проаналізовано даний показник. З огляду на це, 13 осіб, яким проводили малоопіоїдну мультимодальну анестезію, увійшли до малоопіоїдної групи А; 17 осіб зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення склали стандартну групу А.

Між групами дослідження не спостерігалося достовірної різниці щодо тривалості операції (p=0,859), анестезії (p=0,458), ШК (p=0,458) та тривалості перетискання аорти (p=0,061). Кількість накладених анастомозів (p=0,631), як і інтраопераційна потреба в трансфузії еритроцитарної маси (p=0,121) також достовірно не відрізнялася між групами дослідження.

Проведення анестезіологічного забезпечення у обох групах дослідження характеризувалося відносною гемодинамічною стабільністю. Так, як у малоопіоїдній групі А, так і в стандартній групі А коливання САТ під час оперативного втручання не перевищувало 20% від вихідного рівня. Хоча, варто зазначити, що на етапі інтубації трахеї у пацієнтів стандартної групи спостерігалося достовірне зростання САТ на 32,81% в порівнянні з етапом індукції (p=0,041).

Що стосується ЧСС, то у пацієнтів малоопіоїдної групи А значення даного параметру виявлялось на всіх етапах без достовірної різниці в порівнянні з вихідним рівнем.

В той же час, у пацієнтів стандартної групи А ЧСС виявлялась достовірно вищою на етапі інтубації трахеї на 28,78% (p=0,043) в порівнянні з вихідним рівнем, однак в межах референтних значень.

Як показали результати нашого дослідження, проведення малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення характеризувалося достовірно нижчими рівнями Анексину V та ІЛ-6 в кінці оперативного втручання в порівнянні зі стандартною схемою. Результати визначення Анексину V показали зростання даного показника в кінці оперативного втручання в порівнянні з вихідними значеннями. Так, у пацієнтів з стандартною схемою анестезіологічного

забезпечення спостерігалося достовірне зростання рівня Анексину V в 1,8 рази (p=0,047) в порівнянні з вихідним рівнем. Однак у пацієнтів малоопіоїдної групи А виявлялась лише тенденція до зростання Анексину V в порівнянні з вихідними значеннями (p=0,736). Аналіз даного показника між групами дослідження показав відсутність достовірної різниці між вихідними результатами (p=0,854). В той же час, вже в кінці оперативного втручання рівень антиапоптичного Анексину V виявлявся достовірно нижчим у пацієнтів малоопіоїдної групи А на 50,6% в порівнянні зі стандартною групою А.

Анексин V є одним із факторів, які протидіють розвитку надмірної активації апоптичних реакцій [89]. Однак, як свідчать результати нашого дослідження, при проведені малоопіоїдної схеми анестезії даний показник виявлявся достовірно нижчим в порівнянні зі стандартною групою, що, на нашу думку, обумовлено позитивним зворотнім зв’язком з проапоптичними факторами – при низькому рівні активації апоптичних реакцій, відповідно, нижча й продукція Анексину V і навпаки.

Також результати нашого дослідження показали, що оцінка операційного ризику за EuroSCORE II мала пряму кореляцію слабкої сили із рівнем Анексину V після операції (r=0,155, p=0,412). В той же час, нами встановлена достовірна пряма кореляція помірної сили між рівнем Анексину V та тривалістю штучного кровообігу (r=0,323, p=0,042). При цьому, коефіцієнт детермінації R^2 складав 0,104. Таким чином, 10,4% від післяопераційного значення Анексину V залежало від зміни тривалості штучного кровообігу. Проведення кореляційного аналізу між тривалістю перетискання аорти та значенням Анексину V виявило прямий кореляційний зв’язок слабкої сили (r=0,253, p=0,177), однак без статистичної достовірності. Коефіцієнт детермінації R^2 складав 0,064, що свідчило про 6,5% залежність значення Аннексину V від тривалості перетискання аорти.

Крім періопераційних факторів, також у дослідженні важливо було оцінити асоціативні взаємозв’язки між ІЛ-6 та Анексином V безпосередньо після оперативного втручання. Так. у нашому дослідженні спостерігався достовірний негативний кореляційний зв'язок (r=-0,117, p=0,523) між рівнем Анексину V та

ІЛ-6, що може свідчити про протизапальну активність даного фактора. Отримані результати узгоджуються з рядом досліджень, котрі свідчать про протизапальні властивості Анексину V. Зокрема, у досліджені на мишах de Jong RCM та співавт. встановили, що введення екзогенного Анексину V достовірно знижувало продукцію ІЛ-6 макрофагами [91]. Однак точний механізм, за допомогою якого Анексин V регулює продукцію ІЛ-6 у цій ситуації, залишається предметом подальших досліджень.

На третьому етапі нами проводився аналіз впливу малоопіоїдної та стандартної схем анестезіологічного забезпечення на кінцеві клінічні результати раннього післяопераційного періоду. Також проаналізовано асоціативні зв'язки таких факторів як ІЛ-6 та Анексин V з частотою розвитку ПОФП та СНСВ.

Так, через 8-12 годин після хірургічного втручання виявлялося істотне зростання рівнів тропоніну І на 27,4% (p=0,015) та на 56,9% (p=0,002) як у пацієнтів першої, так і другої групи, відповідно. Однак, незважаючи на відсутність достовірної різниці щодо Тропоніну І між групами дослідження до операції (p=0,409) та через 8-12 годин після операції (p=0,201), рівні даного кардіоспецифічного маркера через 12-24 год після операції у пацієнтів першої групи виявлялись на 24,0% достовірно нижчими (p=0,023) в порівнянні зі стандартною групою. В подальшому через 36-48 годин спостерігалося повернення рівня Тропоніну І до вихідного рівня без достовірної різниці між групами дослідження на етапах спостереження (p=0,193).

При аналізі тривалості ШВЛ у ранньому післяопераційному періоді нами встановлено достовірно коротшу тривалість механічної вентиляції у пацієнтів першої групи з мультимодальною малоопіоїдною анестезією в порівнянні зі другою групою (2,0 (2,0;3,0) год проти 4,0 (3,0;5,0), p=0,014), що узгоджувалося з роботою PG Guinot та співавт. (2019), які для малоопіоїдної схеми анестезії використовували лідокаїн, дексаметазон та кетамін [107]. Крім того, варто зазначити, що у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів першої групи в 1,75 раз (p=0,088) рідше виникала потреба у реінтубації трахеї, в порівнянні з другою групою, однак достовірної різниці виявлено не було.

Що стосується кардіальних ускладень, то у пацієнтів першої групи більше ніж у два рази (p=0,031) достовірно рідше спостерігався розвиток ПОФП в порівнянні зі другою групою. Також у 2,0 рази рідше у пацієнтів першої групи виникала шлуночкова тахікардія чи фібриляція, хоча достовірної різниці виявлено не було (p=0,402).

В першу чергу, це може бути зумовлено антиаритмічними властивостями лідокаїну, який блокує натрієві канали у провідній системі та у м'язових клітинах серця, підвищує поріг деполяризації, що зменшує здатність ініціювати або проводити ранні потенціали дії [121].

З іншого боку, даний ефект також може бути зумовлений антиаритмічним ефектом дексмедитомідину – високоселективного агоніста α-2 рецепторів. Активуючи трансмембранні альфа-2-рецептори G-білка в мозку, дексмедетомідин теоретично може впливати на передачу симпатичної активності від центральної до периферичної нервової системи та викликати антиаритмічний ефект [133]. Також вважається, що активація блукаючого нерва є механізмом, що відповідає за антиаритмічний ефект дексмедитомідину [137].

Загалом, як повідомляють Duncan D та співавт. (2018) у нещодавньому мета-аналізі, використання дексмедетомидину забезпечує хорошу гемодинамічну стабільність під час операції з меншою виразністю тахікардії та артеріальної гіпертензії, обмеженням розвитку фібриляції передсердь, коротшим часом до екстубації та меншою тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії [173].

При аналізі частоти порушень провідності між групами дослідження встановлено, що у пацієнтів першої групи у 1,5 рази частіше спостерігався розвиток атріовентрикулярних блокад (p=0.509), однак усі епізоди були пов'язані з АВ-блокадами I та II ступеня, які не загрожували життю та не вимагали застосування кардіостимулятора. Дані АВ-блокади можуть бути зумовлені за рахунок активації *n. vagu*s, що може спостерігатися при використанні дексмедетомідину.

Одним з частих кардіальних ускладнень, яке виявлялося в обох групах дослідження, був СНСВ. Зокрема, у нашому дослідженні у пацієнтів першої групи у 2,3 рази достовірно рідше спостерігався СНСВ в порівнянні зі другою групою (11,7% проти 26,7%, p=0,037). Як повідомляють Yang S та співавт. (2004), підвищена продукція ІЛ-6 асоціюється зі зниженою контрактильною здатністю міокарда, що клінічно може проявлятися СНСВ в післяопераційному періоді [65]. Зважаючи на це у пацієнтів першої групи рідше застосовувалися інотропні агенти довше ніж 24 години в порівнянні зі стандартною групою (16,7% проти 31,7%, p=0,055).

При аналізі лабораторних показників, на першу добу після оперативного втручання між групами дослідження фіксувалася відсутність достовірної різниці щодо рівнів лактату у плазмі крові (1,87±0,39 проти 1,98±0,35, p=0,107).Також достовірної різниці не виявлялося стосовно рівня креатиніну на першу добу після оперативного втручання (90,53±10,39 проти 91,43±10,65, p=0,439, відповідно).

Загальна тривалість госпіталізації достовірно не відрізнялася між групами дослідження (11,0 (9,25;12,75) діб проти 12,0 (11,0;13,0) діб, p=0,056). Загалом, тривалість перебуванні у ВІТ пацієнтів першої групи виявлялась достовірно нижчою в порівнянні зі другою групою (2,0 (2,0;3,0) доби проти 3,5 (3,0;4,0) доби, p=0,031).

Про безпечність малоопіоїдної анестезії також повідомляється і у ряді інших публікацій. Зокрема, Wong WT та його колеги (2016), у найновішому кохранівському метааналізі, зібрали дані 28 досліджень (4438 пацієнтів) і не відзначили суттєвих відмінностей стосовно ускладнень між схемами анестезіологічного забезпечення з високими та низькими дозами опіоїдів, а саме: ІМ (ВР 0,98, 95% ДІ 0,48-1,99; вісім досліджень, 1683 учасники, низький рівень доказів), інсульту (ВР 1,17, 95% ДІ 0,36-3,78; п’ять досліджень, 562 учасники, низький рівень доказів) та реінтубації трахеї (ВР 1,77, 95% ДІ від 0,38 до 8,27; п’ять досліджень, 594 учасники, низький рівень доказів) [96]. Однак даний аналіз не був зосереджений на схемах анестезіологічного забезпечення з високими та низькими дозами опіоїдів.

Крім того Greco M та співавт., порівнюючи результати лікування пацієнтів, яким вводили реміфентаніл короткої дії та традиційні опіоїди (фентаніл та суфентаніл), виявили, що введення реміфентанілу знижувало рівень тропоніну, тривалість ШВЛ та тривалість госпіталізації загалом [113]. Однак, як і дослідження Wong WT та співавт., ця робота окремо не аналізувала дози опіоїдів, які застосовувалися.

Також Rong LQ та співавт. (2019) у великому мета аналізі, який охоплював 1400 пацієнтів, показали, що малоопіоїдна анестезія є безпечною та ефективною для використання у дорослих пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях, причому її ефективність не залежить від клінічних характеристик пацієнтів, типу використовуваного опіоїду та дози опіоїдів у групах з малоопіоїдною анестезією [119]. Автори не виявили різниці у тривалості вентиляції між цими двома групами, однак після виключення досліджень, результати яких різко відрізнялися, спостерігалася тенденція до скорочення тривалості вентиляції у групі з меншими дозами опіоїдів.

Достовірно корелювали з розвитком СНСВ такі показники як тривалість ШК (r=0,181, p=0,029; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість перетискання аорти (r=0,208, p=0,015; прямий кореляційний зв'язок низької сили), рівень ІЛ-6 після ШК (r=0,517, p=0,001; прямий кореляційний зв'язок помірної сили), ФВ до операції (r=0,193, p=0,011; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та потреба в інтраопераційному введенні еритроцитарної маси (r=0,185, p=0,022; прямий кореляційний зв'язок низької сили). Схожі результати також були продемонстровані у досліджені Ding W та співавт., які віднесли до основних факторів ризику ФВ ЛШ нижче 35%, вік страше 65 років, проведення АКШ в умовах ШК, невідкладне хірургічне втручання, власне сам ШК та неефективну реваскуляризацію [31].

Що стосується розвитку ПОФП, то достовірно з даним ускладненням корелювали артеріальна гіпертензія (r=0,291, p=0,009; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість ШК (r=0,171, p=0,018; прямий кореляційний зв'язок низької сили), тривалість перетискання аорти (r=0,189, p=0,013; прямий

кореляційний зв'язок низької сили) та рівень ІЛ-6 після ШК (r=0,523, p=0,001; прямий кореляційний зв'язок помірної сили). Що цікаво, вік також корелював з ступенем артеріальної гіпертензії (r=0,230, p=0,006; прямий кореляційний зв'язок низької сили) та з потребою в трансфузії еритроцитарної маси (r=0,171, p=0,043; зворотній кореляційний зв'язок низької сили).

Результати регресійної моделі [F (8, N=120)=6.748, p<.001, R2=0.327] показали, що лише ФВ до операції (p=0.036), тривалість ШК (p=0,028), тривалість перетискання аорти (p=0,044) та рівень ІЛ-6 після ШК (p=0,001) виступали істотними предикторами розвитку СНСВ. В той же час, при вилученні неістотних факторів з регресійної моделі достовірними показниками для передбачення розвитку СНСВ виявлялись тривалість ШК (p=0,032) та рівень ІЛ-6 після ШК (p=0,004). Остаточна статистична модель [F (4, N = 120) = 12,52, p <.001, R2 =0.304] охоплює майже третину усі факторів розвитку СНСВ. Таким чином, пацієнти з тривалішим ШК та вищим рівнем ІЛ-6 характеризувалися вищою частотою розвитку СНСВ.

З метою оцінки ефективності прогнозування розвитку СНСВ від рівня ІЛ-6 в кінці операції, нами побудований графік залежності чутливості від частоти хибно позитивних висновків, так звану ROC криву. Нами встановлено, що при граничному значенні для ІЛ-6 42,5 пг/мл чутливість та специфічність тесту складали 73,1% та 75,5%, відповідно, площа під кривою – С-0,84 (95% ДІ 0,77-0,92). При оцінці ефективності прогнозування розвитку ПОФП від рівня ІЛ-6 в кінці операції встановлено, що при граничному значенні для ІЛ-6 40,0 пг/мл чутливість та специфічність складали 70,0% та 73,8%, відповідно, площа під кривою – С-0,80 (95% ДІ 0,71-0,88).

При аналізі підгруп пацієнтів, у яких визначався Анексин V, як і загалом у всій вибірці, у пацієнтів малоопіоїдної групи А значно рідше фіксувався СНСВ (7,6% проти 17,6%, p=0,427), однак отримані результати виявлялися недостовірними.

Ще важливою знахідкою у нашому досліджені було також виявлення за допомогою дисперсійного аналізу достовірної залежності між рівнем Анексину

V в кінці операції та частотою розвитку СНСВ. Так, проведення однофакторного дисперсійного аналізу показало, що у пацієнтів, у яких у післяопераційному періоді виявлялася СНСВ, спостерігався достовірно вищий рівень Анексину V після ШК (p=0,001). Схожі результати щодо ролі Анексину V у розвитку серцевої дисфункції були отримані Ravassa S та співавт. Зокрема, дослідники виявили, що рівень Анексину V у плазмі крові відображає підвищену продукцію Анексину V у міокарді. Більше того, у даній роботі показано, що рівень Анексин V у плазмі може виступати маркером систолічної дисфункції міокарда [93].

У пацієнтів малоопіоїдної групи А також значно рідше спостерігався розвиток фібриляції передсердь в порівнянні зі стандартною групою А (15,4% проти 29,4%, p=0,368), однак достовірної різниці отримано не було. Проведення однофакторного дисперсійного аналізу не встановило достовірного зв’язку між рівнем Анексину V та частотою розвитку ПОФП (p=0,403).

Разом з тим, за даними Matsuda R та співавт. (2003), високі рівні сироваткового Анексину V у пацієнтів з гострим ІМ, зупинкою серця та серйозною травмою можуть відображати тяжкість ураження міокарда та / або інших вісцеральних органів, причому вимірювання концентрації Анексину V у плазмі може допомогти оцінити прогноз пацієнтів [88]. В той же час, автори наголошують, що перш ніж дійти висновків щодо прогностичної цінності Анексину V, як сироваткового біомаркеру, необхідно провести надійні клінічні дослідження..

У сукупності, отримані результати підтверджують безпеку клінічного використання схем анестезіологічного забезпечення з низькими дозами опіоїдів у кардіохірургічних хворих та підкреслюють можливість більш консервативного використання опіоїдів у кардіохірургії..

ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення важливої наукової проблеми сучасної анестезіології та інтенсивної терапії, а саме − зниження відсотку ранніх серцевих ускладнень у пацієнтів при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу, за рахунок патогенетично обґрунтованої оптимізації анестезіологічного забезпечення заснованій на зниженні активації синдрому системної запальної відповіді та активації апоптичних реакцій

1. У пацієнтів з малоопіоїдною мультимодальною анестезією на 25,61% виявлявся нижчий рівень ІЛ-6 в кінці операції в порівнянні з пацієнтами зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення (33,4±9,4 пг/мл проти 44,9±15,9 пг/мл, p=0,013); крім того у пацієнтів з малоопіоїдною мультимодальною анестезією на 50,6% виявлявся достовірно нижчий рівень Анексину V в кінці операції в порівнянні зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення (0,85±0,52 проти 1,28±0,75, p=0,042).
2. Достовірної різниці стосовно активації запальної відповіді залежно від рівня гіпотермії у пацієнтів як з мультимодальною малоопіоїдною схемою анестезіологічного забезпечення (p=0,65), так і зі стандартною (p=0,45) схемою анестезіологічного забезпечення не спостерігалось.
3. Між рівнем рівнем ІЛ-6 та тривалістю штучного кровообігу виявлено достовірно прямий зв’язок помірної сили (r=0,293, p=0,023); між рівнем ІЛ-6 та тривалістю перетискання аорти – достовірний прямий кореляційний зв’язок помірної сили (r=0,314, p=0,014); між значенням Анексину V та тривалістю ШК – достовірна прямий зв'язок помірної сили (r=0,323, p=0,042). Проведення однофакторного дисперсійного аналізу свідчить про істотну залежність рівня ІЛ-6 від кількості одиниць еритроцитарної маси, яка застосовувалась інтраопераційно (F=9,07, при p=0,0004).
4. ПОФП достовірно корелювала з наявністю артеріальної гіпертензії (r=0,291, p=0,009;), тривалістю ШК (r=0,171, p=0,018), тривалістю перетискання аорти (r=0,189, p=0,013), рівнем ІЛ-6 після ШК (r=0,523, p=0,001) та потребою в

еритроцитарній масі (r=0,171, p=0,043); СНСВ достовірно асоціювався з тривалістю ШК (r=0,181, p=0,029), тривалістю перетискання аорти (r=0,208, p=0,015;), рівнем ІЛ-6 після ШК (r=0,517, p=0,001), ФВ до операції (r=0,193, p=0,011) та потребою в інтраопераційному введенні еритроцитарної маси (r=0,185, p=0,022); проведення однофакторного дисперсійного аналізу показало, що у пацієнтів, у яких у післяопераційному періоді виявлявся СНСВ, спостерігався достовірно вищий рівень Анексину V після операції (p=0,001).

5. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія характеризувалася коротшою тривалістю штучної вентиляції легень (2,0 (2,0;3,0) год проти 4,0 (3,0;5,0), p=0,014); більше ніж у два рази (p=0,031) достовірно нижчою частотою розвитку ПОФП; у 2,3 рази достовірно рідшим розвитком частоти синдрому низького серцевого викиду (11,7% проти 26,7%, p=0,037); достовірно нижчою тривалістю перебуванні у ВІТ (2,0 (2,0;3,0) доби проти 3,5 (3,0;4,0) доби, p=0,031) в порівнянні зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Мультимодальна малоопіоїдна схема анестезіологічного забезпечення

1. В передопераційній перед індукцією в анестезію слід забезпечити моніторинг ЧСС, сатурації та ЕКГ, інвазивне вимірювання артеріального тиску за рахунок катетеризації a.radialis, забезпечити периферичний та центральний венозний доступ, провести постановку сечового катетера.

2. На етапі індукції в якості гіпнотика рекомендовано використовувати внутрішньовенне введення пропофолу у дозі 1,5 мг/кг по 40 мг з інтервалом 10-15 сек.; після введення гіпнотика з метою аналгезії вводиться внутрішньовенно фентаніл у дозі 1-1,5 мкг/кг.; надалі після досягнення необхідного рівня анестезії з метою міорелаксації внутрішньовенно вводиться піпекуроній бромід в дозі 0,1 мг/кг. Після досягнення належного рівня міорелаксації та після преоксигенації проводиться інтубація трахеї.

3. До моменту хірургічного розрізу внутрішньовенно вводяться болюсно субнаркотична доза кетаміну з розрахунку 0,5 мг/кг та лідокаїн з розрахунку 1 мг/кг, з одночасним налагодженням безперервної інфузії лідокаїну в дозі 1,5-2 мг/кг/год до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії. Також налагоджується безперервна в/в інфузія дексмедетомідину 0,7 мкг/кг/год впродовж операції.

4. В якості гіпнотика для підтримки анестезії рекомендуємо використовувати інгаляцію севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно вікового показника мінімальної альвеолярної концентрації (МАК), що розраховується за формулою:

$$MAC_{awake} = 0{,}34 \times MAC_{tabl} \times 2.,$$

де МАК awake – мінімальна альвеолярна концентрація у видихуваному пацієнтом повітрі, а МАКтабл. – табличне значення МАК відповідно до віку;

На фоні безперервної інфузії лідокаїну, рекомендовані дози фентанілу для підтримки аналгезії слід знизити до 1-2 мкг/кг/год.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Jacobs JP, Shahian DM, He X, O'Brien SM, Badhwar V, Cleveland JC Jr, Furnary AP, Magee MJ, Kurlansky PA, Rankin JS, Welke KF, Filardo G, Dokholyan RS, Peterson ED, Brennan JM, Han JM, McDonald D, Schmitz D, Edwards FH, Prager RL, Grover FL. Penetration, Completeness, and Representativeness of The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. Ann Thorac Surg. 2016 Jan;101(1):33-41; discussion 41. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.055.
2. Landoni G, Pisano A, Lomivorotov V, Alvaro G, Hajjar L, Paternoster G, Nigro Neto C, Latronico N, Fominskiy E, Pasin L, Finco G, Lobreglio R, Azzolini ML, Buscaglia G, Castella A, Comis M, Conte A, Conte M, Corradi F, Dal Checco E, De Vuono G, Ganzaroli M, Garofalo E, Gazivoda G, Lembo R, Marianello D, Baiardo Redaelli M, Monaco F, Tarzia V, Mucchetti M, Belletti A, Mura P, Musu M, Pala G, Paltenghi M, Pasyuga V, Piras D, Riefolo C, Roasio A, Ruggeri L, Santini F, Székely A, Verniero L, Vezzani A, Zangrillo A, Bellomo R. Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality: An Updated Consensus Process. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Apr;31(2):719-730. doi: 10.1053/j.jvca.2016.07.017.
3. Bridgewater B; Society for Cardiothoracic Surgery in GB and Ireland. Cardiac registers: the adult cardiac surgery register. Heart. 2010 Sep;96(18):1441-3. doi: 10.1136/hrt.2010.194019.
4. Corral-Velez V, Lopez-Delgado JC, Betancur-Zambrano NL, Lopez-Suñe N, Rojas-Lora M, Torrado H, Ballus J. The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications. Inflamm Allergy Drug Targets. 2015;13(6):367-70. doi: 10.2174/1871528114666150529120801.
5. Wacker MA, Teghanemt A, Weiss JP, Barker JH. High-affinity caspase-4 binding to LPS presented as high molecular mass aggregates or in outer membrane vesicles. Innate Immun. 2017 May;23(4):336-344. doi: 10.1177/1753425917695446.
6. Kovacević M, Simić O, Jonjić N, Stifter S. Apoptosis and cardiopulmonary bypass. J Card Surg. 2007 Mar-Apr;22(2):129-34. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00355.x.

7. Robich M, Ryzhov S, Kacer D, Palmeri M, Peterson SM, Quinn RD, Carter D, Sheppard F, Hayes T, Sawyer DB, Rappold J, Prudovsky I, Kramer RS. Prolonged Cardiopulmonary Bypass is Associated With Endothelial Glycocalyx Degradation. J Surg Res. 2020 Jul;251:287-295. doi: 10.1016/j.jss.2020.02.011.
8. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. Neurocrit Care. 2020 Aug;33(1):273-282. doi: 10.1007/s12028-020-00975-7.
9. Hausburg MA, Banton KL, Roman PE, Salgado F, Baek P, Waxman MJ, Tanner A 2nd, Yoder J, Bar-Or D. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury. J Crit Care. 2020 Apr;56:281-287. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.021.
10. Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Makita K. Neonatal Sevoflurane Exposure Induces Adulthood Fear-induced Learning Disability and Decreases Glutamatergic Neurons in the Basolateral Amygdala. J Neurosurg Anesthesiol. 2018 Jan;30(1):59-64. doi: 10.1097/ANA.0000000000000387.
11. Lee YM, Song BC, Yeum KJ. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. Biomed Res Int. 2015;2015:242709. doi: 10.1155/2015/242709.
12. Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester MT, Lloréns J, Alvariño A, García-Perez ML, Pastor E, Aguilar G, Martí FJ, Carratala A, Belda FJ. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. Eur J Anaesthesiol. 2012 Dec;29(12):561-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283560aea.
13. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. Acta Anaesthesiol Belg. 2011;62(1):47-58. P
14. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? Br J Anaesth. 2011 Aug;107(2):123-6. doi: 10.1093/bja/aer221.
15. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Feb;21(2):232-44. doi: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5.
16. Stocker CF, Shekerdemian LS, Horton SB, Lee KJ, Eyres R, D'Udekem Y, Brizard CP. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response

and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Jul;142(1):174-80. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.059.

17. Kim DS, Lee SI, Lee SB, Hyun MC, Cho JY, Lee YO. Outcome of inflammatory response after normothermia during cardiopulmonary bypass surgery in infants with isolated ventricular septal defect. Korean J Pediatr. 2014 May;57(5):222-5. doi: 10.3345/kjp.2014.57.5.222.
18. Rizzo S, Carturan E, De Gaspari M, Pilichou K, Thiene G, Basso C. Update on cardiomyopathies and sudden cardiac death. Forensic Sci Res. 2019 Aug 19;4(3):202-210. doi: 10.1080/20961790.2019.1631957.
19. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
20. Fox JP, Suter LG, Wang K, Wang Y, Krumholz HM, Ross JS. Hospital-based, acute care use among patients within 30 days of discharge after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2013 Jul;96(1):96-104. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.091.
21. Li Z, Armstrong EJ, Parker JP, Danielsen B, Romano PS. Hospital variation in readmission after coronary artery bypass surgery in California. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012 Sep 1;5(5):729-37. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966945.

22. Hannan EL, Zhong Y, Lahey SJ, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Jordan D, Wechsler A. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. JACC Cardiovasc Interv. 2011 May;4(5):569-76. doi: 10.1016/j.jcin.2011.01.010.
23. Hansen LS, Hjortdal VE, Andreasen JJ, Mortensen PE, Jakobsen CJ. 30-day mortality after coronary artery bypass grafting and valve surgery has greatly improved over the last decade, but the 1-year mortality remains constant. Ann Card Anaesth. 2015 Apr-Jun;18(2):138-42. doi: 10.4103/0971-9784.154462.
24. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. Am J Cardiol. 2010 Aug 1;106(3):360-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.032.
25. Chandler HK, Kirsch R. Management of the Low Cardiac Output Syndrome Following Surgery for Congenital Heart Disease. Curr Cardiol Rev. 2016;12(2):107-11. doi: 10.2174/1573403x12666151119164647.
26. Guerrero Orriach JL, Navarro Arce I, Hernandez Rodriguez P, Raigón Ponferrada A, Malo Manso A, Ramirez Aliaga M, Ramirez Fernandez A, Escalona Belmonte JJ, Bellido Estevez I, Gomez Luque A, Barrera Serrano R, Toledo Medina CS, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J. Preservation of renal function in cardiac surgery patients with low cardiac output syndrome: levosimendan vs beta agonists. BMC Anesthesiol. 2019 Nov 17;19(1):212. doi: 10.1186/s12871-019-0888-2
27. Flores S, FitzGerald MR, Iliopoulos I, Daily JA, Rodriguez M, Nelson DP, Wong HR, Menon K, Cooper DS. An International Survey of Corticosteroid Use for the Management of Low Cardiac Output Syndrome. Pediatr Crit Care Med. 2017 Jul;18(7):630-637. doi: 10.1097/PCC.0000000000001180.
28. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(1):14-23. doi: 10.2174/1570161113666151014123718.
29. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. Ann Thorac Surg. 2011 Nov;92(5):1678-84. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.017.

30. Hamad MA, van Straten AH, Schönberger JP, ter Woorst JF, de Wolf AM, Martens EJ, van Zundert AA. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. J Cardiothorac Surg. 2010 Apr 23;5:29. doi: 10.1186/1749-8090-5-29.
31. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. Int Heart J. 2015;56(2):144-9. doi: 10.1536/ihj.14-231.
32. Huffman MD, Malaisrie SC, Karmali KN. Concomitant Atrial Fibrillation Surgery for People Undergoing Cardiac Surgery. JAMA Cardiol. 2017 Mar 1;2(3):334-335. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5404.
33. Burrage PS, Low YH, Campbell NG, O'Brien B. New-Onset Atrial Fibrillation in Adult Patients After Cardiac Surgery. Curr Anesthesiol Rep. 2019 Jun;9(2):174-193. doi: 10.1007/s40140-019-00321-4
34. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Hames K, Damiano RJ Jr. Postoperative atrial fibrillation: The role of the inflammatory response. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Jun;153(6):1357-1365. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.051.
35. Khiabani AJ, Adademir T, Schuessler RB, Melby SJ, Moon MR, Damiano RJ Jr. Management of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Review of the Literature. Innovations (Phila). 2018 Nov/Dec;13(6):383-390. doi: 10.1097/IMI.0000000000000570.
36. Al-Ghamdi B. «Arrhythmias Post Coronary Artery Bypass Surgery» In Coronary Artery Bypass Graft Surgery, edited by Wilbert Aronow. London: IntechOpen, 2017. doi: 10.5772/intechopen.70423.
37. Turkkan C, Osmanov D, Yildirim E, Ozcan KS, Altay S, Hasdemir H, Alper AT, Ozbilgin N, Erdinler IC, Gurkan K. Bradyarrhythmia development and permanent pacemaker implantation after cardiac surgery. North Clin Istanb. 2018 Aug 8;5(4):288-294. doi: 10.14744/nci.2017.20438.
38. Bojar RM. Manual of perioperative care in adult cardiac surgery, 6th ed. Wiley, Oxford, 2020. doi: 10.1002/9781119582540.

39. Montrief T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. Am J Emerg Med. 2018 Dec;36(12):2289-2297. doi: 10.1016/j.ajem.2018.09.014.

40. Kerola T, Eranti A, Aro AL, Haukilahti MA, Holkeri A, Junttila MJ, Kenttä TV, Rissanen H, Vittinghoff E, Knekt P, Heliövaara M, Huikuri HV, Marcus GM. Risk Factors Associated With Atrioventricular Block. JAMA Netw Open. 2019 May 3;2(5):e194176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4176.

41. Charles EJ, Johnston LE, Herbert MA, Mehaffey JH, Yount KW, Likosky DS, Theurer PF, Fonner CE, Rich JB, Speir AM, Ailawadi G, Prager RL, Kron IL; Investigators for the Virginia Cardiac Services Quality Initiative and the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative. Impact of Medicaid Expansion on Cardiac Surgery Volume and Outcomes. Ann Thorac Surg. 2017 Oct;104(4):1251-1258. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.079.

42. Díaz-Arrieta G, Rincón-Salas Jde J, Reyes-Sánchez ME, Urzua-Zamarripa M, Mendieta-Tapia JC, Mendoza-Hernández ME, Valenzuela-Molina LC, Jiménez-Lomas S, Sánchez-Velázquez LD, Amador-Santander JF, Vázquez-Pavón L, Méndez-Lucero R, Venegas-Alvarez D, Ambriz-Nava LP, Ortega-Alvarado SA. Diagnóstico de infarto miocárdico perioperatorio dentro de las primeras 72 horas posteriores a la cirugía cardiaca [Diagnosis of perioperative myocardial infarction within the first seventy-two hours after cardiac surgery]. Arch Cardiol Mex. 2009 Jul-Sep;79(3):189-96. Spanish. PMID: 19902665.

43. Pretto P, Martins GF, Biscaro A, Kruczan DD, Jessen B. Perioperative myocardial infarction in patients undergoing myocardial revascularization surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2015 Jan-Mar;30(1):49-54. doi: 10.5935/1678-9741.20140059.

44. Asaria P, Elliott P, Douglass M, Obermeyer Z, Soljak M, Majeed A, Ezzati M. Acute myocardial infarction hospital admissions and deaths in England: a national follow-back and follow-forward record-linkage study. Lancet Public Health. 2017 Apr;2(4):e191-e201. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30032-4.

45. Evora PR, Bottura C, Arcêncio L, Albuquerque AA, Évora PM, Rodrigues AJ. Key Points for Curbing Cardiopulmonary Bypass Inflammation. Acta Cir Bras. 2016;31 Suppl 1:45-52. doi: 10.1590/S0102-86502016001300010.

46. Al-Fares A, Pettenuzzo T, Del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation. Intensive Care Med Exp. 2019 Jul 25;7(Suppl 1):46. doi: 10.1186/s40635-019-0249-y.

47. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019 Mar;20(3):175-193. doi: 10.1038/s41580-018-0089-8.

48. Alam SR, Stirrat C, Spath N, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Moore C, Semple S, El-Medany A, Manoharan D, Mills NL, Shah A, Mirsadraee S, Newby DE, Henriksen PA. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Surg. 2017 Dec 16;12(1):115. doi: 10.1186/s13019-017-0681-6.

49. Meng F, Ma J, Wang W, Lin B. Meta-analysis of interleukin 6, 8, and 10 between off-pump and on-pump coronary artery bypass groups. Bosn J Basic Med Sci. 2017 May 20;17(2):85-94. doi: 10.17305/bjbms.2017.1505.

50. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. J Am Heart Assoc. 2017 Mar 13;6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038.

51. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for Mortality After Acute Cardiac Events. Med Arch. 2016 Jul 27;70(4):252-255. doi: 10.5455/medarh.2016.70.252-255.

52. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Feb 1;10(2):a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415.

53. Didion SP. Cellular and Oxidative Mechanisms Associated with Interleukin-6 Signaling in the Vasculature. Int J Mol Sci. 2017 Nov 29;18(12):2563. doi: 10.3390/ijms18122563.

54. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

55. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. Atherosclerosis. 1996 Dec 20;127(2):263-71. doi: 10.1016/s0021-9150(96)05968-0.

56. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. Int Immunol. 2015 Jan;27(1):21-9. doi: 10.1093/intimm/dxu081.

57. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1β, IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. Sci Rep. 2016 Aug 26;6:32188. doi: 10.1038/srep32188.

58. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. J Arrhythm. 2018 Jun 4;34(4):394-401. doi: 10.1002/joa3.12077.

59. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation. 1997 Aug 19;96(4):1180-4. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1180.

60. Goldstein RN, Ryu K, Khrestian C, van Wagoner DR, Waldo AL. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008 Jan;19(1):74-81. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00970.x.

61. Ucar HI, Tok M, Atalar E, Dogan OF, Oc M, Farsak B, Guvener M, Yilmaz M, Dogan R, Demircin M, Pasaoglu I. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Heart Surg Forum. 2007;10(2):E131-5. doi: 10.1532/HSF98.20061175.

62. Kaireviciute D, Blann AD, Balakrishnan B, Lane DA, Patel JV, Uzdavinys G, Norkunas G, Kalinauskas G, Sirvydis V, Aidietis A, Lip GY. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. Thromb Haemost. 2010 Jul;104(1):122-7. doi: 10.1160/TH09-12-0837.

63. Ellenberger C, Sologashvili T, Cikirikcioglu M, Verdon G, Diaper J, Cassina T, Licker M. Risk factors of postcardiotomy ventricular dysfunction in moderate-to-high risk patients undergoing open-heart surgery. Ann Card Anaesth. 2017 Jul-Sep;20(3):287-296. doi: 10.4103/aca.ACA_60_17.

64. Iliopoulos I, Alder MN, Cooper DS, Villarreal EG, Loomba R, Sahay RD, Fei L, Steele PE, Flores S. Pre-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts low cardiac output in children after cardiac surgery. Cardiol Young. 2020 Apr;30(4):521-525. doi: 10.1017/S1047951120000487.

65. Yang S, Zheng R, Hu S, Ma Y, Choudhry MA, Messina JL, Rue LW 3rd, Bland KI, Chaudry IH. Mechanism of cardiac depression after trauma-hemorrhage: increased cardiomyocyte IL-6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Nov;287(5):H2183-91. doi: 10.1152/ajpheart.00624.2003.

66. Xia P, Liu Y, Cheng Z. Signaling Pathways in Cardiac Myocyte Apoptosis. Biomed Res Int. 2016;2016:9583268. doi: 10.1155/2016/9583268.

67. Jarrah AA, Schwarskopf M, Wang ER, LaRocca T, Dhume A, Zhang S, Hadri L, Hajjar RJ, Schecter AD, Tarzami ST. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes. Apoptosis. 2018 Jan;23(1):79-91. doi: 10.1007/s10495-017-1438-3.

68. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. Biosci Rep. 2019 Jan 18;39(1):BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992.

69. Quinsay MN, Lee Y, Rikka S, Sayen MR, Molkentin JD, Gottlieb RA, Gustafsson AB. Bnip3 mediates permeabilization of mitochondria and release of cytochrome c via a novel mechanism. J Mol Cell Cardiol. 2010 Jun;48(6):1146-56. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.12.004

70. Papadakis E, Kanakis M, Kataki A, Spandidos DA. The spectrum of myocardial homeostasis mechanisms in the settings of cardiac surgery procedures (Review). Mol Med Rep. 2018 Feb;17(2):2089-2099. doi: 10.3892/mmr.2017.8174.

71. Lorenzo HK, Susin SA, Penninger J, Kroemer G. Apoptosis inducing factor (AIF): a phylogenetically old, caspase-independent effector of cell death. Cell Death Differ. 1999 Jun;6(6):516-24. doi: 10.1038/sj.cdd.4400527.

72. Tanaka M, Nakae S, Terry RD, Mokhtari GK, Gunawan F, Balsam LB, Kaneda H, Kofidis T, Tsao PS, Robbins RC. Cardiomyocyte-specific Bcl-2 overexpression attenuates ischemia-reperfusion injury, immune response during acute rejection, and graft coronary artery disease. Blood. 2004 Dec 1;104(12):3789-96. doi: 10.1182/blood-2004-02-0666

73. Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. J Transl Med. 2017 May 1;15(1):87. doi: 10.1186/s12967-017-1191-y.

74. Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, Liu Q, Kitsis RN. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. Physiol Rev. 2019 Oct 1;99(4):1765-1817. doi: 10.1152/physrev.00022.2018.

75. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. Compr Physiol. 2016 Dec 6;7(1):113-170. doi: 10.1002/cphy.c160006.

76. Wang X, Guo Z, Ding Z, Mehta JL. Inflammation, Autophagy, and Apoptosis After Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2018 Apr 21;7(9):e008024. doi: 10.1161/JAHA.117.008024.

77. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. J Surg Res. 1999 Aug;85(2):185-99. doi: 10.1006/jsre.1999.5660.

78. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. Int J Mol Sci. 2019 Oct 11;20(20):5034. doi: 10.3390/ijms20205034.

79. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. Redox Biol. 2015 Dec;6:524-551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020.

80. Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. EBioMedicine. 2018 Feb;28:31-42. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.025.

81. Aebert H, Cornelius T, Birnbaum DE, Siegel AV, Riegger GA, Schunkert H. Induction of early immediate genes and programmed cell death following cardioplegic arrest in human hearts. Eur J Cardiothorac Surg. 1997 Aug;12(2):261-7. doi: 10.1016/s1010-7940(97)00092-4.

82. Chen T, Vunjak-Novakovic G. Human Tissue-Engineered Model of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. Tissue Eng Part A. 2019 May;25(9-10):711-724. doi: 10.1089/ten.TEA.2018.0212.

83. Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Järvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2000 Sep;70(3):807-12. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01638-6

84. van Genderen HO, Kenis H, Hofstra L, Narula J, Reutelingsperger CP. Extracellular annexin A5: functions of phosphatidylserine-binding and two-dimensional crystallization. Biochim Biophys Acta. 2008 Jun;1783(6):953-63. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.030.

85. Reutelingsperger CP, van Heerde WL. Annexin V, the regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis. Cell Mol Life Sci. 1997 Jun;53(6):527-32. doi: 10.1007/s000180050067.

86. van Heerde WL, Sakariassen KS, Hemker HC, Sixma JJ, Reutelingsperger CP, de Groot PG. Annexin V inhibits the procoagulant activity of matrices of TNF-stimulated endothelium under blood flow conditions. Arterioscler Thromb. 1994 May;14(5):824-30. doi: 10.1161/01.atv.14.5.824.

87. Laufer EM, Winkens MH, Narula J, Hofstra L. Molecular imaging of macrophage cell death for the assessment of plaque vulnerability. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Jul;29(7):1031-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165522.

88. Matsuda R, Kaneko N, Kikuchi M, Chiwaki F, Toda M, Ieiri T, Horikawa Y, Shimizu M, Shimamoto K. Clinical significance of measurement of plasma annexin

V concentration of patients in the emergency room. Resuscitation. 2003 May;57(2):171-7. doi: 10.1016/s0300-9572(03)00034-0.

89. Kenis H, Zandbergen HR, Hofstra L, Petrov AD, Dumont EA, Blankenberg FD, Haider N, Bitsch N, Gijbels M, Verjans JW, Narula N, Narula J, Reutelingsperger CP. Annexin A5 uptake in ischemic myocardium: demonstration of reversible phosphatidylserine externalization and feasibility of radionuclide imaging. J Nucl Med. 2010 Feb;51(2):259-67. doi: 10.2967/jnumed.109.068429.

90. Ewing MM, de Vries MR, Nordzell M, Pettersson K, de Boer HC, van Zonneveld AJ, Frostegård J, Jukema JW, Quax PH. Annexin A5 therapy attenuates vascular inflammation and remodeling and improves endothelial function in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 Jan;31(1):95-101. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216747.

91. de Jong RCM, Pluijmert NJ, de Vries MR, Pettersson K, Atsma DE, Jukema JW, Quax PHA. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response. Sci Rep. 2018 Apr 30;8(1):6753. doi: 10.1038/s41598-018-25143-y.

92. Ravassa S, García-Bolao I, Zudaire A, Macías A, Gavira JJ, Beaumont J, Arias T, Huerta A, Díez J. Cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular reverse remodelling is associated with reduced plasma annexin A5. Cardiovasc Res. 2010 Nov 1;88(2):304-13. doi: 10.1093/cvr/cvq183.

93. Ravassa S, González A, López B, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Upregulation of myocardial Annexin A5 in hypertensive heart disease: association with systolic dysfunction. Eur Heart J. 2007 Nov;28(22):2785-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehm370.

94. Bhatia A, Buvanendran A. Anesthesia and postoperative pain control-multimodal anesthesia protocol. J Spine Surg. 2019 Sep;5(Suppl 2):S160-S165. doi: 10.21037/jss.2019.09.33.

95. Lowenstein E. Morphine "anesthesia"--a perspective. Anesthesiology. 1971 Dec;35(6):563-5. doi: 10.1097/00000542-197112000-00001. PMID: 5124736.

96. Wong WT, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 12;9(9):CD003587. doi: 10.1002/14651858.CD003587.pub3.

97. Beardsley PM, Zhang Y. Synthetic Opioids. Handb Exp Pharmacol. 2018;252:353-381. doi: 10.1007/164_2018_149.

98. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. Neuropharmacology. 2018 May 15;134(Pt A):121-132. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016.

99. van Gulik L, Ahlers SJ, van de Garde EM, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D, van Dongen EP, Knibbe CA. Remifentanil during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. Br J Anaesth. 2012 Oct;109(4):616-22. doi: 10.1093/bja/aes247.

100. Brown LM, Kratz A, Verba S, Tancredi D, Clauw DJ, Palmieri T, Williams D. Pain and Opioid Use After Thoracic Surgery: Where We Are and Where We Need To Go. Ann Thorac Surg. 2020 Jun;109(6):1638-1645. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.01.056.

101. de Hoogd S, Ahlers SJGM, van Dongen EPA, van de Garde EMW, Daeter EJ, Dahan A, Tibboel D, Knibbe CAJ. Randomized Controlled Trial on the Influence of Intraoperative Remifentanil versus Fentanyl on Acute and Chronic Pain after Cardiac Surgery. Pain Pract. 2018 Apr;18(4):443-451. doi: 10.1111/papr.12615.

102. Lawal OD, Gold J, Murthy A, Ruchi R, Bavry E, Hume AL, Lewkowitz AK, Brothers T, Wen X. Rate and Risk Factors Associated With Prolonged Opioid Use After Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e207367. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7367.

103. Kwanten LE, O'Brien B, Anwar S. Opioid-Based Anesthesia and Analgesia for Adult Cardiac Surgery: History and Narrative Review of the Literature. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019 Mar;33(3):808-816. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.053. Epub 2018 Jun 5. PMID: 30064852.

104. Hagemeier NE. Introduction to the opioid epidemic: the economic burden on the healthcare system and impact on quality of life. Am J Manag Care. 2018 May;24(10 Suppl):S200-S206.

105. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, Minville V, Cuvillon P, Oger S, Nadaud J, Lecoeur S, Chanques G, Futier E; SFAR research network. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. BMJ Open. 2018 Jun 30;8(6):e020873. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020873.

106. Forget P, Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Dec;31(4):523-531. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.001.

107. Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Ellouze O, Missaoui A, Constandache T, Grosjean S, Radhouani M, Anciaux JB, Parthiot JP, Merle JP, Nowobilski N, Nguyen M, Bouhemad B. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. BMC Anesthesiol. 2019 Jul 31;19(1):136. doi: 10.1186/s12871-019-0802-y.

108. Rajpal S, Gordon DB, Pellino TA, Strayer AL, Brost D, Trost GR, Zdeblick TA, Resnick DK. Comparison of perioperative oral multimodal analgesia versus IV PCA for spine surgery. J Spinal Disord Tech. 2010 Apr;23(2):139-45. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181cf07ee.

109. van Mastrigt GA, Maessen JG, Heijmans J, Severens JL, Prins MH. Does fast-track treatment lead to a decrease of intensive care unit and hospital length of stay in coronary artery bypass patients? A meta-regression of randomized clinical trials. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1624-34. doi: 10.1097/01.CCM.0000217963.87227.7B.

110. Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A, Cheng DC. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. Anesthesiology. 2003 Oct;99(4):982-7. doi: 10.1097/00000542-200310000-00035.

111. Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2020 Sep;17(3):111-116. doi: 10.5114/kitp.2020.99072.

112. Дружина АН, Лоскутов ОА, Маруняк СР. Обезболивание пациентов пожилого и старческого возраста при кардиохирургических операциях в условиях исскуственного кровообращения. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;1(65):12-16. doi: 10.31718/2077-1096.19.1.12

113. Greco M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Cabrini L, Ruggeri L, Pasculli N, Giacchi V, Sayeg J, Greco C, Zangrillo A. Remifentanil in Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2012;26(1):110–116. doi: 10.1053/j.jvca.2011.05.007

114. Bowler I, Djaiani G, Abel R, Pugh S, Dunne J, Hall J. A combination of intrathecal morphine and remifentanil anesthesia for fast-track cardiac anesthesia and surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2002 Dec;16(6):709-14. doi: 10.1053/jcan.2002.128414

115. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. JAMA Surg. 2017 Jul 1;152(7):691-697. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.

116. Manworren RC. Multimodal pain management and the future of a personalized medicine approach to pain. AORN J. 2015 Mar;101(3):308-14; 315-8. doi: 10.1016/j.aorn.2014.12.009.

117. Lee B, Schug SA, Joshi GP, Kehlet H; PROSPECT Working Group. Procedure-Specific Pain Management (PROSPECT) - An update. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018 Jun;32(2):101-111. doi: 10.1016/j.bpa.2018.06.012.

118. Лоскутов ОА, Бондар МВ, Овсієнко ТВ. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія: компоненти й механізми формування. Медицина невідкладних станів. 2020; 16(2): 11-20. doi: 10.22141/2224-0586.16.2.2020.203136

119. Rong LQ, Kamel MK, Rahouma M, Naik A, Mehta K, Abouarab AA, Franco A, Demetres M, Mustapich TL, Fitzgerald MM, Gaudino M. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis. Journal of Clinical Anesthesia. 2019;57:57-62. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.03.009.

120. Butwell NB, Ramasamy R, Lazar I, Sherry AD, Malloy CR. Effect of lidocaine on contracture, intracellular sodium, and pH in ischemic rat hearts. Am J Physiol. 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1884-9. doi: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1884.

121. Rinne T, Kaukinen S. Does lidocaine protect the heart during coronary revascularisation? Acta Anaesthesiol Scand. 1998 Sep;42(8):936-40. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05353.x.

122. Jin ZX, Zhang SL, Wang XM, Bi SH, Xin M, Zhou JJ, Cui Q, Duan WX, Wang HB, Yi DH. The myocardial protective effects of a moderate-potassium adenosine-lidocaine cardioplegia in pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Dec;136(6):1450-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.03.025.

123. Chiu KM, Lu CW, Lee MY, Wang MJ, Lin TY, Wang SJ. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of lidocaine in kainic acid-injected rats. Neuroreport. 2016 May 4;27(7):501-7. doi: 10.1097/WNR.0000000000000570.

124. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Mar;50(3):265-82. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x.

125. Caracas HC, Maciel JV, Martins PM, de Souza MM, Maia LC. The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review. J Dent. 2009 Feb;37(2):93-7. doi: 10.1016/j.jdent.2008.10.005.

126. Lee EH, Lee HM, Chung CH, Chin JH, Choi DK, Chung HJ, Sim JY, Choi IC. Impact of intravenous lidocaine on myocardial injury after off-pump coronary artery surgery. Br J Anaesth. 2011 Apr;106(4):487-93. doi: 10.1093/bja/aeq416.

127. Oliveira CM, Sakata RK, Slullitel A, Salomão R, Lanchote VL, Issy AM. Efeito da lidocaína venosa intraoperatória sobre dor e interleucina-6 plasmática em pacientes submetidas a histerectomia [Effect of intraoperative intravenous lidocaine on pain and plasma interleukin-6 in patients undergoing hysterectomy]. Rev Bras Anestesiol. 2015 Mar-Apr;65(2):92-8. Portuguese. doi: 10.1016/j.bjan.2013.07.017.

128. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanil-based anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 2010 Jan;27(1):41-6. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832d5426.

129. Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. Anesthesiology. 2002 May;96(5):1265-6. doi: 10.1097/00000542-200205000-00034.

130. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. Anesthesiology. 2010 Sep;113(3):639-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e90914.

131. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). CNS Neurosci Ther. 2013 Jun;19(6):370-80. doi: 10.1111/cns.12099.

132. Basagan-Mogol E, Goren S, Korfali G, Turker G, Kaya FN. Induction of anesthesia in coronary artery bypass graft surgery: the hemodynamic and analgesic effects of ketamine. Clinics (Sao Paulo). 2010 Feb;65(2):133-8. doi: 10.1590/S1807-59322010000200003.

133. Welters ID, Feurer MK, Preiss V, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, Mogk M, Neuhäuser C. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth. 2011 Feb;106(2):172-9. doi: 10.1093/bja/aeq341.

134. Welters ID, Hafer G, Menzebach A, Mühling J, Neuhäuser C, Browning P, Goumon Y. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. Anesth Analg. 2010 Mar 1;110(3):934-41. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa.

135. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. CNS Neurosci Ther. 2013 Jun;19(6):403-10. doi: 10.1111/cns.12104.

136. Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Appelbaum A, Roytblat L. Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2002 Sep;95(3):531-6, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200209000-00005.

137. Luggya TS, Roche T, Ssemogerere L, Kintu A, Kasumba JM, Kwizera A, Tindimwebwa JV. Effect of low-dose ketamine on post-operative serum IL-6 production among elective surgical patients: a randomized clinical trial. Afr Health Sci. 2017 Jun;17(2):500-507. doi: 10.4314/ahs.v17i2.25.

138. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. Minerva Anestesiol. 2017 Dec;83(12):1294-1308. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7.

139. Sulaiman S, Karthekeyan RB, Vakamudi M, Sundar AS, Ravullapalli H, Gandham R. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Card Anaesth. 2012 Jan-Mar;15(1):39-43. doi: 10.4103/0971-9784.91480.

140. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology. 1997 Feb;86(2):331-45. doi: 10.1097/00000542-199702000-00009.

141. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-

induced shock in rats. Crit Care Med. 2004 Jun;32(6):1322-6. doi: 10.1097/01.ccm.0000128579.84228.2a.

142. Hofer S, Steppan J, Wagner T, Funke B, Lichtenstern C, Martin E, Graf BM, Bierhaus A, Weigand MA. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. Crit Care. 2009;13(1):R11. doi: 10.1186/cc7709.

143. Koca U, Olguner ÇG, Ergür BU, Altekin E, Taşdöğen A, Duru S, Girgin P, Gündüz K, Cilaker Mıcılı S, Güzeldağ S, Akkuş M. The effects of dexmedetomidine on secondary acute lung and kidney injuries in the rat model of intra-abdominal sepsis. Scientific World Journal. 2013;2013:292687. doi: 10.1155/2013/292687.

144. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. Br J Anaesth. 2001 May;86(5):650-6. doi: 10.1093/bja/86.5.650.

145. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA. 2007 Dec 12;298(22):2644-53. doi: 10.1001/jama.298.22.2644.

146. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. Ann Pharmacother. 2009 Dec;43(12):2064-74. doi: 10.1345/aph.1M310.

147. Sukegawa S, Higuchi H, Inoue M, Nagatsuka H, Maeda S, Miyawaki T. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. Anesth Analg. 2014 Feb;118(2):473-480. doi: 10.1213/ANE.0000000000000060.

148. Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S, Babu R, Martiniuk F, Urban M. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery

after major spinal surgery. J Neurosurg Anesthesiol. 2013 Jan;25(1):16-24. doi: 10.1097/ANA.0b013e31826318af.

149. Wu X, Song X, Li N, Zhan L, Meng Q, Xia Z. Protective effects of dexmedetomidine on blunt chest trauma-induced pulmonary contusion in rats. J Trauma Acute Care Surg. 2013 Feb;74(2):524-30. doi: 10.1097/TA.0b013e31827d5de3.

150. Kang SH, Kim YS, Hong TH, Chae MS, Cho ML, Her YM, Lee J. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2013 Apr;57(4):480-7. doi: 10.1111/aas.12039.

151. Tasdogan M, Memis D, Sut N, Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. J Clin Anesth. 2009 Sep;21(6):394-400. doi: 10.1016/j.jclinane.2008.10.010.

152. Li B, Li Y, Tian S, Wang H, Wu H, Zhang A, Gao C. Anti-inflammatory Effects of Perioperative Dexmedetomidine Administered as an Adjunct to General Anesthesia: A Meta-analysis. Sci Rep. 2015 Jul 21;5:12342. doi: 10.1038/srep12342.

153. Roman PE, Grigore AM. Pro: hypothermic cardiopulmonary bypass should be used routinely. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012 Oct;26(5):945-8. doi: 10.1053/j.jvca.2012.05.005.

154. Patel PA, Desai ND. Con: Cardiac surgery should be performed under warm conditions. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012 Oct;26(5):949-51. doi: 10.1053/j.jvca.2012.05.006.

155. Sealy WC, Brown IW Jr, Young WG Jr. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. Ann Surg. 1958 May;147(5):603-13. doi: 10.1097/00000658-195805000-00004.

156. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. Anesthesiology. 1991 Jul;75(1):130-6. doi: 10.1097/00000542-199107000-00021.

157. Grocott HP, Yoshitani K. Neuroprotection during cardiac surgery. J Anesth. 2007;21(3):367-77. doi: 10.1007/s00540-007-0514-1.

158. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 May;282(5):H1584-91. doi: 10.1152/ajpheart.00980.2001

159. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits 'no-reflow' injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2003 Sep 1;59(3):715-22. doi: 10.1016/s0008-6363(03)00456-5.

160. The Warm Heart Investigators. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. Lancet. 1994 Mar 5;343(8897):559-63.

161. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review. Cardiovasc Ther. 2011 Aug;29(4):260-79. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00114.x.

162. Greason KL, Kim S, Suri RM, Wallace AS, Englum BR. Hypothermia and operative mortality during on-pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Dec;148(6):2712-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.091.

163. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Masai T, Ichikawa H, Matsuda H. Effect of cardiopulmonary bypass under tepid temperature on inflammatory reactions. Ann Thorac Surg. 1997 Jul;64(1):124-8. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00506-7.

164. Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, Maly FE, Schurr U, Guntli S, Fischer K, Turina M. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. Eur J Cardiothorac Surg. 2000 Jan;17(1):77-83. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00355-3.

165. Gaudino M, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, Glieca F, Benedett M, Maseri A, Schiavello R, Possati G. Normothermia does not improve postoperative hemostasis nor does it reduce inflammatory activation in patients undergoing primary isolated coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Jun;123(6):1092-100. doi: 10.1067/mtc.2002.120709.

166. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Nov;16(5):540-5. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00301-2.

167. Rasmussen BS, Sollid J, Knudsen L, Christensen T, Toft E, Tønnesen E. The release of systemic inflammatory mediators is independent of cardiopulmonary bypass temperature. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007 Apr;21(2):191-6. doi: 10.1053/j.jvca.2006.02.030.

168. Chalmers J, Pullan M, Fabri B, McShane J, Shaw M, Mediratta N, Poullis M. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Apr;43(4):688-94. doi: 10.1093/ejcts/ezs406.

169. Saad H, Aladawy M. Temperature management in cardiac surgery. Glob Cardiol Sci Pract. 2013 Nov 1;2013(1):44-62. doi: 10.5339/gcsp.2013.7.

170. Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, Hammon JW; Society of Thoracic Surgeons; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; American Society of ExtraCorporeal Technology. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass--Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. Ann Thorac Surg. 2015 Aug;100(2):748-57. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.126. PMID: 26234862.

171. Олефір В, Боснюк В. Розрахунок обсягу вибірки як наріжний камінь планування наукового дослідження. Вісник Львівського університету. Серія психологічні науки. 2021;9:186-95. doi: 10.30970/PS.2021.9.24.

172. Sacha V, Panagiotakos DB. Insights in Hypothesis Testing and Making Decisions in Biomedical Research. Open Cardiovasc Med J. 2016 Sep 30;10:196-200. doi: 10.2174/1874192401610010196.

173. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijeysundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing

surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 6;3(3):CD004126. doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub3.

174. Loskutov O, Maruniak S, Dryzhyna O, Malysh I, Kolesnykov V, Korotchuk N. Influence of low-opioid anesthesia in cardiac surgery on dynamics of pro-inflammatory interleukin-6. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2020 Mar;17(1):39-43. doi: 10.5114/kitp.2020.94190.

175. Маруняк СР, Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Малиш ІР, Колесников ВГ, Коротчук НВ. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія як чинник зниження активації прозапальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019; 4: 21-28. doi: 10.31928/2305-3127-2019.4.2128

176. Маруняк СР, Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Малиш ІР, Коротчук НВ. Вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії на динаміку анексину V у плазмі крові хворих, яким виконують кардіохірургічні втручання. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;4:20-28. doi: 10.31928/2305-3127-2020.4.2028.

177. Маруняк С.Р. Порівняльна характеристика ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування залежно від схеми анестезіологічного забезпечення. Медицина невідкладних станів. 2022;2:80-86. doi: 10.22141/2224-0586.18.2.2022.1479.

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Loskutov O., Maruniak S., Dryzhyna O., Malysh I., Kolesnykov V., Korotchuk N. Influence of low-opioid anesthesia in cardiac surgery on dynamics of pro-inflammatory interleukin-6. Kardiochir Torakochir Pol 2020; 17 (1): 39-43. https://doi.org/10.5114/kitp.2020.94190 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
2. Маруняк С., Лоскутов О., Дружина О., Малиш І., Колесников В., Коротчук Н. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія як чинник зниження активації прозапальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019; 4: 21-28. http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.4.2128 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
3. Маруняк С.Р., Лоскутов О.А., Дружина О.М., Малиш І.Р., Коротчук Н.В. Вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії на динаміку анексину V у плазмі крові хворих, яким виконують кардіохірургічні втручання. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2020.– № 4.– С. 20–28. http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.2028 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, узагальнення результатів та підготовку статті до публікації).
4. Маруняк С.Р. Порівняльна характеристика ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування залежно від схеми анестезіологічного забезпечення. Медицина невідкладних станів. – 2022. – № 2. – С. 80-86 https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1479 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, провів збір даних, їх аналіз та тлумачення, оформили роботу у вигляді статті та провів її критичне доопрацювання).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Маруняк С.Р., Дружина О.М., Лоскутов О.А. Генний поліморфізм як причина небажаних реакцій на анестетики. Матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю «ТРІЩИНСЬКІ ЧИТАННЯ» 24–25 травня 2018 р м. Київ, 26-29 с.
6. Maruniak S., Loskutov O., Druzhyna O., Malysh I., Kolesnykov V. Impact of low-opioid anesthesia on inflammatory response and clinical endpoints in cardiac surgery: a prospective study / European Journal of Anaesthesiology. – 2020.- Volume 37 (e-Supplement 58). – P. 201.
7. Loskutov O., Maruniak S., Druzhyna O., Malysh I. Plasma Annexin V levels as a marker of early cardiac complications after on-pump coronary artery bypass grafting / European Journal of Anaesthesiology. – 2021. – Volume 38 (e-Supplement 59). – P. 128
8. Maruniak S., Loskutov O., Druzhyna O., Malysh I. Predictors of LCOS in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting / European Journal of Anaesthesiology. – 2021. – Volume 38 (e-Supplement 59). – P. 129
9. Маруняк С.Р. Значення рівнів Анексину V плазми у розвитку ранніх післяопераційних кардіальних ускладнень. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young science» (26 березня 2021, м. Київ) – С. 77-78

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

10. Дружина О.М., Лоскутов О.А., Маруняк С.Р., Михайлова А.В. Вираження апоптичних реакцій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при аортокоронарному шунтуванні в умовах штучного кровообігу залежно від схеми анестезіологічного забезпечення». *Вісник наукових досліджень* – 2019 № 1: 69-72. https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9959.
11. Патент на винахід № 121355 «Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому». Номер заявки: a201812395 Дата подання заявки: 13.12.2018. Дата, з якої є чинними права на

винахід: 12.05.2020. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 12.05.2020, Бюл. № 9.

Додаток Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Loskutov O, Maruniak S, Druzhyna O, Malysh I, Kolesnykov V. Impact of low-opioid anesthesia on inflammatory response and clinical endpoints in cardiac surgery: a prospective study. EUROANAESTHESIA 2020 Virtual Congress, 28-30 November 2020, online.
2. Маруняк С. Значення рівня анексину V у плазмі крові у розвитку ранніх післяопераційних серцевих ускладнень. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Young science 3.0». 26 березеня 2021, Київ, Україна, онлайн.
3. Loskutov OA, Maruniak SR, Druzhyna OM, Malysh IR, Korotchuk NV. The value and dynamics of Annexin V in blood plasma depending on the scheme of anesthesia during coronary artery bypass grafting. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine 2021 Annual Scientific Meeting 27 April – 4 May, 2021, online.
4. Маруняк С. Предиктори ранніх серцевих ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання», 20-22 жовтня 2021 Київ, Україна.
5. Maruniak S, Loskutov O, Druzhyna O, Malysh I. Predictors of LCOS in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. EUROANAESTHESIA 2021 Virtual Congress, 17-19 December 2021, Munich, Germany, online.
6. Loskutov O, Maruniak S, Druzhyna O, Malysh I. Plasma Annexin V levels as a marker of early cardiac complications after on-pump coronary artery bypass grafting. EUROANAESTHESIA 2021 Virtual Congress, 17-19 December 2021, Munich, Germany, online.

ДОДАТОК 3
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ «ІЗНХ ім. В.Т.Зайцева

НАМН України»

академік НАМНУ, професор

Бойко В.В.

27 червня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва запропонованого для впровадження.** Оптимізація схеми анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом
2. **Ким запропоновано.** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії (04112, вул. Дорогожицька 9, Київ, Україна)
3. **Автори.** Маруняк СР, Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Малиш ІР, Колесников ВГ, Коротчук НО.
4. **Джерело інформації.** Маруняк С., Лоскутов О., Дружина О., Малиш І., Колесников В., Коротчук Н. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія як чинник зниження активації прозапальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019; 4: 21-28.
5. **Де і коли впроваджено:** ДУ «ІЗНХ ім. В.Т.Зайцева НАМНУ», відділення кардіохірургії, 2022 р.
6. **При проведенні яких робіт впроваджена позиція.** При операціях аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ІХС
7. **Ефективність впровадження.** Методика ефективна, результати викладені в статті відповідають отриманим клінічним даним
8. **Зауваження, пропозиції.** Запропонована методика може успішно використовуватися при проведенні анестезіологічного забезпечення операцій аортокоронарного шунтування.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділення

кардіохирургії,д.м.н. О.В. Бучнєва

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

Андрій МАКСИМЕНКО

«29» серпня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва запропонованого для впровадження.** Оптимізація схеми анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом
2. **Ким запропоновано.** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії (04112, вул. Дорогожицька 9, Київ, Україна)
3. **Автори.** Маруняк СР, Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Малиш ІР, Колесников ВГ, Коротчук НО.
4. **Джерело інформації.** Маруняк С., Лоскутов О., Дружина О., Малиш І., Колесников В., Коротчук Н. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія як чинник зниження активації прозапальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019; 4: 21-28.
5. **Де і коли впроваджено.** ДУ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Впроваджено у період з Листопада 2021 по 29 серпня 2022.
6. **При проведенні яких робіт впроваджена позиція.** При операціях аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ІХС
7. **Ефективність впровадження.** Методика ефективна, результати викладені в статті відповідають отриманим клінічним даним
8. **Зауваження, пропозиції.** Запропонована методика може успішно використовуватися при проведенні анестезіологічного забезпечення операцій аортокоронарного шунтування.

Відповідальний за впровадження:

Бойченко Олена Миколаївна

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
ДУ «Інститут серця МОЗ України»
д.мед.н., професор
Тодуров Б.М.
«10» травня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва запропонованого для впровадження.** Оптимізація схеми анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом
2. **Ким запропоновано.** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії (04112, вул. Дорогожицька 9, Київ, Україна)
3. **Автори.** Маруняк С.Б., Лоскутов О.А., Дружина О.М., Малиш І.Р., Колесников В.Г., Коротчук Н.В.
4. **Джерело інформації.** Маруняк С., Лоскутов О., Дружина О., Малиш І., Колесников В., Коротчук Н. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія як чинник зниження активації прозапальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019; 4: 21-28.
5. **Де і коли впроваджено.** ДУ «Інститут серця МОЗ України», квітень 2020 року
6. **При проведенні яких робіт впроваджена позиція.** При операціях аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ІХС
7. **Ефективність впровадження.** Методика ефективна, результати викладені в статті відповідають отриманим клінічним даним
8. **Зауваження, пропозиції.** Запропонована методика може успішно використовуватися при проведенні анестезіологічного забезпечення операцій аортокоронарного шунтування.

Відповідальний за впровадження:
к.м.н., заступник генерального директора
з кардіохірургії **Віталій ДЕМЯНЧУК**