



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109

ПРИМЕНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИИ КЕТАМИНА С ЦЕЛЮ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В КАРДИОХИРУРГИИ

А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев, Д.Г. Балахнин, А.А. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Актуальность исследования обусловлена высокой частотой когнитивных нарушений при кардиохирургических операциях у детей. В статье описана и доказана эффективность стратегии церебропротекции с применением инфузии кетамина в субанестетических дозах, что значимо выделяет данное исследование.

Цель

Выявить эффективность инфузии кетамина в послеоперационном периоде для нейропротекции у детей при хирургической коррекции врожденных септальных пороков сердца.

Материалы и методы

В исследование вошли 68 пациентов в возрасте от 1 до 60 мес. с массой тела от 3,9 до 19,5 кг, которым выполнена коррекция дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения. Все обследованные методом рандомизации разделены на три группы: исследуемая группа 1, пациенты которой получали инфузию кетамина с момента завершения операции и на протяжении 16 ч в дозе 0,1 мг/кг/ч; исследуемая группа 2, в которой доза кетамина составила 0,2 мг/кг/ч, и контрольная группа, пациенты которой не получали кетамин. Для анализа степени выраженности повреждения нейроваскулярной единицы применены специфические сывороточные маркеры: S-100-β, нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок, окклюдин и клаудин 1. Кровь для анализа концентрации маркеров набрана в трех контрольных точках: 1 – перед началом операции, 2 – сразу же после завершения искусственного кровообращения, 3 – через 16 ч после окончания операции.

Результаты

Группы были полностью сопоставимы по характеристикам до- и интраоперационного периода. Белок S-100-β не отличался от контрольной группы среди пациентов с дозой кетамина 0,1 мг/кг/ч, но в группе с дозой 0,2 мг/кг/ч час наблюдались статистически значимые отличия с меньшей концентрацией. Нейронспецифическая енолаза демонстрировала меньшие концентрации в обеих исследуемых группах относительно группы контроля. Для окклюдина зафиксирована значимо меньшая концентрация только в группе с дозой кетамина 0,2 мг/кг/ч. Концентрация глиального фибриллярного кислого белка и клаудина 1 не различалась между группами.

Заключение

Показана эффективность применения инфузии кетамина в дозе 0,1 и 0,2 мг/кг/ч для церебропротекции у детей в послеоперационном периоде коррекции врожденных септальных пороков сердца. Доказано, что доза 0,2 мг/кг/ч обладает более выраженным нейропротекторным эффектом.

Ключевые слова

Кетамин • Дети • Врожденные пороки сердца • Церебропротекция • Кардиохирургия • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: 23.08.2024; поступила после доработки: 16.09.2024; принята к печати: 01.10.2024

Для корреспонденции: Артём Александрович Ивкин; ivkiaa@ketcario.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Artem A. Ivkin, ivkiaa@ketcario.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

USE OF POSTOPERATIVE KETAMINE INFUSION FOR CEREBRAL PROTECTION IN CHILDREN IN CARDIAC SURGERY

A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev, D.G. Balakhnin, A.A. Mikhailova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The presented study is relevant due to high incidence of cognitive impairment during cardiac surgery in children. The article describes and proves the effectiveness of a cerebral protection strategy using ketamine infusion in subanesthetic doses.

Aim	To assess the effectiveness of ketamine infusion in the postoperative period for neuroprotection in children during surgical correction of congenital septal heart defects.
Methods	The study included 68 patients aged from 1 to 60 months and weighing from 3.9 to 19.5 kg who underwent correction of atrial or ventricular septal defect with cardiopulmonary bypass. All subjects were randomized into three groups: patients in the study group-1 (SG-1) received ketamine infusion after the completion of surgery and for the next 16 hours at a dose of 0.1 mg/kg/hour; patients in study group-2 (SG-2) received ketamine at a dose of 0.2 mg/kg/hour, and patients in the control group (CG) did not receive ketamine. To analyze the severity of damage to the neurovascular unit, the following specific serum markers were used: S-100- β , neuron-specific enolase, glial fibrillary acidic protein, occludin and claudin-1. Blood for analysis of marker concentrations was collected at 3 control points: 1 – before the start of the operation, 2 – immediately after completion of cardiopulmonary bypass, 3 – 16 hours after the operation.
Results	The groups were comparable in terms of pre- and intraoperative characteristics. S-100- β protein in patients who received 0.1 mg/kg/hour ketamine did not differ from controls, but patients who received 0.2 mg/kg/hour ketamine showed statistically significant differences compared to the group with lower concentrations. Neurospecific enolase had lower concentrations in both study groups compared to the controls. Occludin showed a significantly lower concentration only in the group with a ketamine dose of 0.2 mg/kg/hour. Glial fibrillary acidic protein and claudin-1 concentrations did not differ between groups.
Conclusion	The study results showed the effectiveness of using ketamine infusion at a dose of 0.1 and 0.2 mg/kg/hour for cerebral protection in children in the postoperative period of correction of congenital septal heart defects. Moreover, they proved that a ketamine dose of 0.2 mg/kg/hour has a more pronounced neuroprotective effect.
Keywords	Ketamine • Children • Congenital heart defects • Cerebral protection • Cardiac surgery • Artificial circulation

Received: 23.08.2024; received in revised form: 16.09.2024; accepted: 01.10.2024

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца ИК – искусственное кровообращение

Введение

Частота встречаемости послеоперационных церебральных осложнений в детской кардиохирургии остается высокой, несмотря на растущее число методик, профилактирующих такие нарушения. Так, послеоперационный делирий наблюдается, в зависимости от типа вмешательства, у 21–45% пациентов детского возраста при хирур-

гической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) [1–3]. Обусловлено это многообразием факторов, деструктивных для компонентов нейроваскулярной единицы при кардиохирургической операции: эпизоды нарушения газового состава крови, колебания гемодинамики, микроэмболия, большой объем и длительность операции, действие системного воспаления, вызванное перечис-

ленными факторами и контактом крови с поверхностью контура искусственного кровообращения (ИК). У пациентов же детской группы все эти факторы потенцируются морфофункциональной незрелостью головного мозга, особенно в возрасте до 3 лет [4–6].

Таким образом, проблема защиты мозга при хирургическом лечении ВПС является актуальной. Однако, несмотря на многолетние исследования, до сих пор не предложено эффективного метода церебропротекции, который мог бы существенно повлиять на частоту развития неврологических нарушений в послеоперационном периоде. В основном новые методики основаны на уменьшении системного воспалительного ответа [7, 8]. На этом фоне интересным кажется растущее число публикаций о церебропротективных свойствах кетамина как компонента анестезии или послеоперационной фармакологической поддержки пациента. С самого начала применения кетамина в широкой практике известны его психомиметические эффекты [9], которые стали причиной того, что кетамин все реже применяется для проведения анестезии. Тем не менее во многих работах продемонстрированы его нейропротекторные свойства, но не в привычных, а в так называемых субанестетических дозах. К примеру, в одном из исследований выявили уменьшение частоты послеоперационной ажитации при болюсном введении кетамина 0,5 мг/кг в конце операции [10]. Аналогичные данные получены в крупном метаанализе, посвященном анестезии с применением севофлюрана: частота возникновения психомоторного возбуждения после анестезии была значимо ниже среди детей, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг в конце операции [11]. Такой эффект достигается за счет уникальных механизмов действия кетамина в низких дозах.

1. Антагонизм рецепторов NMDA: кетамин действует как антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, препятствуя чрезмерному накоплению кальция в нейронах при ишемии, что предотвращает клеточную гибель, вызванную избыточным глутаматом. Именно активация NMDA-рецепторов является источником триггерной эксайтотоксичности с деструкцией дендритов и отеком нейронов [12]. Кроме того, при активации NMDA-рецепторов наблюдается блокада нейротрофических факторов – CREB и BDNF, что приводит к ингибированию нейропластичности. Еще одним защитным механизмом выступает то, что блокада кетамином NMDA-рецепторов предотвращает их стимуляцию и нарушается еще одна патофизиологическая цепочка, состоящая из потери трансмембранного потенциала митохондрий и отключения белка, связывающего цАМФ [13].

2. Противовоспалительные эффекты: кетамин обладает противовоспалительными свойствами,

которые снижают уровень провоспалительных цитокинов и уменьшают действие системного воспаления, а следовательно, и нейровоспаления в головном мозге. Существуют работы, в которых доказано лимитирующее влияние кетамина на интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа, а также продукцию аутофагических белков [14]. Встречаются и данные об ингибирующем действии кетамина на амфотерин, медиатор, ответственный за продукцию цитокинов в эндотелии [15]. Однако стоит учитывать, что немногочисленные клинические исследования не позволяют уверенно говорить о снижении степени выраженности системного воспаления при использовании кетамина. Примером таких исследований может быть работа А.Т. Bhutta с соавт., в которой изучено влияние кетамина в дозе 2 мг/кг на системный воспалительный ответ у детей при коррекции ВПС и не обнаружено статистически значимых отличий по различным маркерам между группами, за исключением С-реактивного белка [16]. В то же время заслуживает внимания другое исследование, в котором при индукции анестезии пациентам вводился кетамин в дозе 0,25 мг/кг и в дальнейшем среди них наблюдался значимо более низкий уровень интерлейкина 6 по сравнению с контрольной группой [17]. Аналогичная схема введения кетамина, но уже в дозе 0,5 мг/кг в ином исследовании также показала лимитирующее воздействие на продукцию С-реактивного белка [18]. При этом необходимо отметить, что во всех перечисленных исследованиях выборка пациентов была не столь значительной, чтобы рассматривать полученные данные как убедительное доказательство клинического влияния кетамина на системный воспалительный ответ.

3. Антиапоптотное действие: ингибирование NMDA-рецепторов кетамином также способствует уменьшению апоптотической (программированной) гибели клеток. Это достигается благодаря снижению активности проапоптотических белков и усилению антиапоптотических механизмов. В основе протекторного действия лежит ингибирование NMDA-рецепторов экстрасинаптической локализации, ответственных за проапоптотические механизмы [13].

4. Анальгезирующее действие: стимулирует пуриnergические и опиоидные рецепторы, воздействует на чувствительные волокна типа А в спинном мозге, способствуя анальгетическому эффекту, что является важным фактором в послеоперационном ведении пациента [19]. Многочисленные исследования подтверждают данные механизмы действия кетамина. К примеру, однократное введение в конце операции кетамина в дозе 0,25 мг/кг статистически значимо снижало выраженность послеоперационной боли при тонзиллэктомии у детей [20]. Большое количество сообщений об анальгетическом эффекте кетамина привело к созданию метаанализа, в кото-

ром убедительно показана его безопасность и эффективность для снижения выраженности болевого синдрома у пациентов [21]. Кроме того, Американское общество анестезиологов в 2018 г. опубликовало рекомендации по послеоперационной анальгезии у пациентов с безопасными дозами – до 0,35 мг/кг при однократном введении и до 1 мг/кг/час при постоянной инфузии [22]. Однако в ряде работ, посвященных изучению анальгезии с применением кетамина, выявлена эффективность в диапазоне 0,5–0,8 мг/кг/ч и, вероятно, более высокие дозировки не требуются [23, 24].

5. Антидепрессивное действие: неочевидный, но тем не менее значимый механизм возможной нейропротекции кетамина, который связан с его способностью влиять на обратный захват норадреналина и дофамина. Существуют также данные об участии в антидепрессивных механизмах нейротрофического фактора BDNF, ингибирование которого предотвращает кетамин [25, 26].

Таким образом, прослеживается потенциал кетамина как кандидатного нейропротектора для группы педиатрических кардиохирургических пациентов, однако наблюдается дефицит исследований по данной тематике. Второй проблемой является подбор оптимальной дозы его применения. Мы поставили своей **целью** исследовать эффективность кетамина для церебропротекции и выявить дозу при его инфузии в послеоперационном периоде, которая оказывала бы наибольший эффект. Для достижения заявленной цели мы выбрали группу пациентов детского возраста с септальными ВПС для того, чтобы минимизировать влияние различных периоперационных факторов, прежде всего объема операции и исходного уровня церебральной оксигенации, на результаты исследования.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово). Для участия в исследовании отбирались пациенты, запланированные на коррекцию врожденных дефектов сердца (межпредсердной или межжелудочковой перегородки) с использованием искусственного кровообращения. Критерием включения была масса тела 3,5 до 20 кг и возраст от 1 до 60 мес. Обязательным условием было наличие подписанного информированного согласия от законных представителей ребенка. Исключались пациенты при наличии следующих критериев: экстренная операция, анемия, гипотермический режим искусственного кровообращения, десатурация в периоперационном периоде, другие врожденные пороки

сердца, заболевания центральной нервной системы, имплантированный электрокардиостимулятор, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или периоперационном периоде, острые инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания, хирургические осложнения после операции.

Рандомизация участников проведена с использованием метода закрытых конвертов и включала три группы: исследуемую группу 1, исследуемую группу 2 и контрольную. В группе 1 пациентам проводили инфузию кетамина в дозировке 0,1 мг/кг/ч через центральный венозный катетер в течение 16 ч после поступления в отделение реанимации. В группе 2 инфузия кетамина выполнена по той же схеме, но в дозе 0,2 мг/кг/ч. В контрольной группе кетамин не применяли.

Исследование получило одобрение локального этического комитета НИИ КПССЗ (протокол № 5 от 10.04.2023).

Анестезиологическое обеспечение

Анестезиологическое обеспечение проводили по одинаковой схеме для всех исследуемых пациентов. После поступления в операционную выполняли венозную катетеризацию с установкой периферического катетера. Индукция анестезии включала пропофол в дозе 2–3 мг/кг и фентанил в дозе 5 мкг/кг внутривенно. С целью миорелаксации использовали атракурия безилат в дозе 0,5 мг/кг. Далее осуществляли интубацию трахеи, катетеризацию центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. Перед началом оперативного вмешательства применяли болюсное введение фентанила в объеме 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала постоянную инфузию пропофола в дозе 1 мг/кг/ч и фентанила 5 мкг/кг/ч, а также ингаляцию севофлурана 1,0 минимальной альвеолярной концентрации. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avance по полузакрытому контуру в режиме SIMV (Synchronized intermittent mechanical ventilation) с параметрами: фракция кислорода во вдыхаемой смеси – 0,25–0,3, дыхательный объем – 6–8 мл/кг, пиковое давление вдоха – 10–15 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха – 5–8 см вод. ст., соотношение вдоха и выдоха – 1:2.

Оценка соответствия доставки и потребления кислорода тканями проводилась с помощью анализа кислотно-основного состояния крови сатурации венозной крови (SvO₂) и определения уровня лактата крови, а также по показателям церебральной оксиметрии (NIRS – near-infrared spectroscopy), кроме того, оценивались данные пульсоксиметрии (SpO₂), уровень гемоглобина и гематокрита.

При необходимости применялась инотропная поддержка в виде инфузии эпинефрина в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин.

Характеристика искусственного кровообращения

Для искусственного кровообращения использовали аппарат Maquet HL 20. В качестве оксигенатора применяли мембранные оксигенаторы Terumo Baby Fx-05, Sorin Dideco D101. Объем первичного заполнения составлял 300–350 мл. В объем первичного заполнения всем пациентам добавляли маннит, натрия бикарбонат и гепарин в расчетных дозировках. В роли коллоидного раствора 10% раствор альбумина из расчета 1 г/кг массы тела. Кристаллоидным раствором был полиионный. В качестве эритроцитсодержащего компонента донорской крови во всех случаях была использована эритроцитарная взвесь, лейкоредуцированная из расчета 15 мл/кг массы тела.

До начала ИК все пациенты получали гепарин из расчета 300 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем времени активированного свертывания крови. ИК проводилось с перфузионным индексом 2,5–3,0 л/мин/м² в нормотермическом режиме с контролем посредством назофарингиального датчика. Кардиоплегия осуществлялась с применением охлажденного раствора кустодиола в дозировке 50 мл/кг, экспозиция – не менее 8 мин. Доставка кардиоплегического раствора в корень аорты.

Примененные маркеры

Выраженность церебрального повреждения оценена с применением специфических сывороточных маркеров: белок S100-β, нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE), глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP), окклюдин (occludin) и клаудин 1 (claudin 1) [27–29]. Анализ крови для измерений проводили в трех контрольных точках: 1 – до начала операции, после катетеризации магистральной вены; 2 – в течение 5 мин после окончания ИК; 3 – спустя 16 ч после окончания операции. Забор крови проводился из центрального венозного катетера во внутренней яремной вене.

Статистический анализ

Обработка статистических данных производилась с использованием программного обеспечения BioStat Pro версии 5.9.8. В силу того что распределение большинства измерений не соответствовало нормальному (по критерию Шапиро – Уилка с $p < 0,05$), применены непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены в форме медианы (Me) и интерквартильного размаха, включающего нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. Для оценки равенства медиан между тремя группами применяли критерий Краскела – Уоллиса. Для сравнения количественных данных между группами использовался критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. В случае анализа парных выборок применялся критерий Уилкоксона. Уровень значимости для признания различий статистически значимыми устанавливался на отметке $p < 0,05$. Размер выборки был рассчитан по формуле $n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2$, где t — значение критерия Стьюдента для заданного уровня значимости (в данном случае 0,05), Δ — допустимая ошибка в процентах, P — процент случаев с наличием изучаемого признака, Q — процент случаев без изучаемого признака. Согласно расчетам, для достижения статистической мощности необходимо было включить 196 пациентов, поэтому данное исследование носит пилотный характер.

Результаты*Характеристика пациентов и течения интраоперационного периода*

После отбора по критериям включения и исключения в исследование вошли 68 пациентов в возрасте от 1 до 60 мес. и массой тела от 3,9 до 19,5 кг (табл. 1). Группы были схожи по антропометрическим данным, типу ВПС и оперативному вмешательству, а также по лабораторным показателям: концентрации гемоглобина, билирубина, креатинина и мочевины сыворотки крови.

Таблица 1. Дооперационная характеристика пациентов
Table 1. Baseline patient characteristics

Показатель / Characteristic	Группа контроля / Control group, n = 23	Группа исследования 1 / Study group 1, n = 22	Группа исследования 2 / Study group 2, n = 23	p
Мужской пол / Male, n	9	7	8	0,7600
Женский пол / Female, n	14	15	15	
Возраст, мес. / Age, months, Me (Q1; Q3)	13,0 [8,0–21,0]	11,0 [7,8–15,3]	13,5 [11,0–24,8]	0,2707
Масса тела, кг / Body mass, kg, Me (Q1; Q3)	9,4 [8,0–12,0]	9,0 [6,4–10,8]	8,75 [7,6–10,5]	0,6882
Рост, см / Height, cm, Me (Q1; Q3)	73,0 [64,0–81,0]	72,0 [66,8–80,0]	72,5 [62,0–75,8]	0,6968
Диагноз / Diagnosis, n (%)				0,8939
ДМПП / ASD, n	12	14	13	
ДМЖП / VSD, n	10	8	10	

Примечание: уровень значимости различий показателей рассчитан с помощью критерия Краскела – Уоллиса, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки.

Note: Table shows the level of significance of differences in indicators, calculated using the Kruskal–Wallis test. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$; ASD – atrial septal defect; VSD – ventricular septal defect.

В интраоперационном периоде не определено статистически значимой разницы между группами по длительности ИК и окклюзии аорты. Концентрация гемоглобина в крови на всех этапах операции не показывала разницы между группами, как и показатели доставки и потребления кислорода – сатурация венозной крови и концентрация лактата. Данные церебральной оксигенации были статистически идентичны во всех трех группах. Симпатомиметическая поддержка, при необходимости, проводилась методом инфузии эпинефрина в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин, по частоте ее применения группы также не различались. Данные интраоперационного периода представлены в табл. 2.

В послеоперационном периоде не обнаружено статистически значимой разницы по длительности нахождения пациентов в отделении реанимации и искусственной вентиляции легких, как и по по-

казателям органной дисфункции – концентрации креатинина, мочевины и билирубина (табл. 3). Показатели баланса доставки потребления кислорода – уровень гемоглобина, сатурация венозной крови и концентрация лактата – между исследуемыми группами не различались.

В табл. 3 представлена динамика концентрации сывороточных маркеров церебрального повреждения. При внутригрупповом анализе церебральных маркеров выявлено наивысшее значение их концентрации во второй контрольной точке (после завершения ИК), которое статистически значимо отличалось от начального уровня. В третьей контрольной точке (через 16 ч после операции) концентрация белка S-100-β и NSE была снижена относительно второй точки забора материала. При этом концентрация GFAP, окклюдина и клаудина в третьей контрольной точке статистически значимо не отличалась от таковой во второй.

Таблица 2. Характеристика факторов интраоперационного периода
Table 2. Characteristics of the factors of the intraoperative period

Показатель / Characteristic	Группа контроля / Control group, n = 23	Группа исследования 1 / Study group 1, n = 22	Группа исследования 2 / Study group 2, n = 23	p
Хирургический доступ / Open surgery, n	14	12	13	0,7647
Срединная стернотомия / Median sternotomy	9	10	10	
Боковой доступ / Side sternotomy, n				
Время ИК, мин / CPB duration (min), Me (Q1; Q3)	45 [35–59,75]	48 [37–55]	49 [39,5–63,5]	0,3874
Время пережатия аорты, мин / Duration of aortic clamping (min.), Me (Q1; Q3)	29 [25–33]	28 [25–37]	29,5 [23,0–43,8]	0,4726
Лабораторные показатели / Laboratory indicators				
Нб до операции, г/л / Hemoglobin level before the surgery, g/L, Me (Q1; Q3)	115 [110–122]	113 [105–116]	113 [109–118]	0,3094
Нб во время ИК, г/л / Hemoglobin level during the CPB, g/L, Me (Q1; Q3)	88 [83–89]	94 [84–98]	89 [85–96]	0,6298
Нб в конце операции, г/л / Hemoglobin level at the end of the operation, g/L	111 [104–125]	123 [106–136]	113 [102–123]	0,3891
Сатурация венозной крови во время ИК / Venous blood saturation during CPB, %, Me (Q1; Q3)	70 [65–73]	72,5 [68,75–85]	66 [62–73]	0,4900
Сатурация венозной крови в конце операции / Venous blood saturation at the end of the operation, %, Me (Q1; Q3)	76,5 [70,25–81,75]	73 [68,75–85]	75 [70–78]	0,2187
Лактат крови во время ИК, ммоль/л / Blood lactate during the CPB, mmol/L, Me (Q1; Q3)	1,45 [1,23–1,8]	1,5 [1,2–1,8]	1,45 [1,3–1,6]	0,3669
Лактат крови в конце операции, ммоль/л / Blood lactate at the end of the operation, mmol/L	1,3 [1,13–1,68]	1,3 [1,10–1,50]	1,20 [1,10–1,30]	0,6077
Показатели мониторинга / Monitoring indicators				
Показатели NIRS перед операцией / rSO ₂ indicators before the operation, %, Me (Q1; Q3)	75 [72–77,75]	74 [72–79]	73 [71–79]	0,5283
Показатели NIRS во время ИК / rSO ₂ indicators during the CPB, %, Me (Q1; Q3)	77,5 [72–86,5]	77 [74–85]	78,5 [76,3–79]	0,2230
Показатели NIRS в конце операции / rSO ₂ indicators at the end of the operation, %, Me (Q1; Q3)	75 [71–77]	78 [71–78]	77 [74,25–77,75]	0,1227
Инотропные препараты / Inotropes				
Пациенты с применением инотропных препаратов / Number of patients with inotropic drugs, n	11	10	12	0,7681

Примечание: уровень значимости различий показателей рассчитан с помощью критерия Краскела – Уоллиса, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; ИК – искусственное кровообращение.

Note: Table shows the level of significance of differences in indicators, calculated using the Kruskal–Wallis test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$; CPB – cardiopulmonary bypass.

Межгрупповой анализ показал отсутствие статистически значимых различий в концентрации всех маркеров в первой и второй контрольной точках. Однако в третьей точке исследования определены значимо более высокие значения концентрации NSE ($p = 0,0019$) и окклюдина ($p = 0,0156$) среди пациентов контрольной группы. Нельзя не отметить тенденцию статистически значимой разницы между группами для белка S-100- β ($p = 0,0519$) и клаудина 1 ($p = 0,0670$). Концентрация маркера

GFAP в сыворотке крови в третьей контрольной точке между группами не различалась.

Обсуждение

Представленные ранее данные литературы показали возможность применения кетамина с целью церебропротекции в периоперационном периоде у детей. Однако наблюдается дефицит исследований, посвященных применению кетамина в детской кардиохирургии. Дискутабельными также остаются

Таблица 3. Динамика концентрации сывороточных маркеров церебрального повреждения
Table 3. Dynamics of concentrations of serum markers of brain damage

Маркер / Marker	Контрольная точка / Control point	Группа контроля / Control group, n = 23	Группа исследования 1 / Study group 1, n = 22	Группа исследования 2 / Study group 2, n = 23	P
S-100- β , нг/мл / S-100- β , ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	270,40 [166,2–574,1]	294,20 [197,7–499,4]	221,0 [198,0–289,7]	0,8182
	После завершения ИК / At the end of the CPB	871,70 [647,2–1420,8]	980,70 [677,1–1399,0]	764,80 [634,5–876,25]	0,6031
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	574,40 [419,13–908,35]	345,0 [201,0–694,5]	298,0 [238,8–449,70]	$p_{1,2} = 0,0519$, $p_{1-3} = 0,0031^*$, $p_{2,3} = 0,1821$
NSE, нг/мл / NSE, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	11,40 [8,92–12,28]	9,13 [7,73–9,9]	10,94 [8,35–12,62]	0,0883
	После завершения ИК / At the end of the CPB	25,93 [23,14–31,5]	24,68 [21,58–29,1]	27,31 [22,44–32,58]	0,6827
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	21,37 [17,78–28,7]	16,52 [11,61–18,8]	9,49 [5,68–19,69]	$p_{1,2} = 0,0019^*$, $p_{1-3} = 0,0029^*$, $p_{2,3} = 0,0748$
GFAP, нг/мл / GFAP, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	10,60 [9,78–11,30]	10,69 [9,33–12,53]	9,90 [9,70–10,3860]	0,3341
	После завершения ИК / At the end of the CPB	11,87 [11,23–12,76]	12,06 [11,61–12,36]	11,68 [11,13–12,00]	0,4869
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	11,57 [10,72–12,57]	12,26 [11,16–12,94]	10,20 [7,20–12,27]	$p_{1,2} = 0,2635$, $p_{1-3} = 0,3838$, $p_{2,3} = 0,036$
Occludin, нг/мл / Occludin, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	1,82 [1,45–2,26]	1,49 [0,99–2,95]	1,48 [1,37–1,82]	0,2697
	После завершения ИК / At the end of the CPB	2,81 [1,80–3,9]	2,71 [1,73–3,72]	2,7 [2,01–4,20]	0,8668
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	2,63 [0,92–3,57]	1,45 [1,22–2,34]	1,70 [1,42–1,90]	$p_{1,2} = 0,1057$, $p_{1-3} = 0,0309$, $p_{2,3} = 0,2825$
Claudin 1, нг/мл / Claudin 1, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	5,73 [3,70–9,48]	4,1 [3,58–4,95]	4,73 [4,15–6,71]	0,3014
	После завершения ИК / At the end of the CPB	6,41 [4,19–12,68]	5,73 [2,50–7,93]	6,73 [5,94–9,16]	0,2557
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	4,26 [3,44–4,73]	4,07 [3,46–5,67]	3,99 [3,40–4,21]	$p_{1,2} = 0,4806$, $p_{1-3} = 0,2287$, $p_{2,3} = 0,3055$

Примечание: для первой и второй контрольных точек указан уровень значимости различий показателей, рассчитанный с помощью критерия Краскела – Уоллиса, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; в третьей контрольной точке применен критерий Манна – Уитни для попарного сравнения групп между собой с поправкой Бонферрони на множественные сравнения, поэтому статистически значимыми считали различия при $p < 0,017$. $p_{1,2}$ – сравнение контрольной группы и исследуемой группы 1, p_{1-3} – сравнение контрольной группы и исследуемой группы 2, $p_{2,3}$ – сравнение исследуемых групп 1 и 2; ИК – искусственное кровообращение;

Note: The table for 1st and 2nd control points indicates the level of significance of the differences in indicators, calculated using the Kruskal–Wallis test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. At the 3rd control point, the Man–Whitney test was used for pairwise comparison of groups between each other and with a Bonferroni test is a multiple-comparison corrections, therefore differences were considered statistically significant at $p < 0.017$. $p_{1,2}$ – comparison between the control group and study group 1. p_{1-3} – comparison between the control group and study group 2. $p_{2,3}$ – comparison between study group 1 and study group 2; CPB – cardiopulmonary bypass.

вопросы выбора оптимальной дозы и момента введения кетамина при таких операциях. Полученные нами данные свидетельствуют о начале решения этой проблемы.

Несомненным достоинством представленного нами исследования можно считать строгие критерии включения и исключения, что позволило создать максимально возможную однородную выборку и предотвратить ошибки в исследовании. Таким образом, с учетом этого, а также большого количества проанализированных факторов предоперационного периода можно говорить об изначальной сопоставимости всех трех групп. Течение оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения между группами также не различалось. Как не отмечено и различия по всем факторам, которые могли бы повлиять на выраженность церебрального повреждения, в первую очередь по показателям доставки и потребления кислорода (уровень лактата крови, сатурация венозной крови и церебральная оксиметрия). Все перечисленное подтверждается и анализом концентрации цереброспецифических маркеров в сыворотке крови: статистически значимых отличий в первой и второй контрольных точках, то есть до начала операции и сразу же после завершения ИК, не найдено.

Применение набора из 5 цереброспецифических маркеров стало несомненным достоинством исследования и минимизировало возможные ошибки преаналитического этапа, а также главного ограничения нашего исследования – малой выборки пациентов. Все использованные маркеры имеют высокий уровень доказательности в качестве индикаторов повреждения нейроваскулярной единицы, согласно многочисленным исследованиям. Однако стоит учитывать, что все они определялись в образцах сыворотки, набранных только в трех контрольных точках, что обусловлено стремлением минимизировать возможную анемию пациентов. И это налагает ограничение на исследование, потому что все маркеры имеют различный динамический профиль и пики максимальной концентрации от точки наибольшего повреждения нейроваскулярной единицы – факта искусственного кровообращения. Так, белок S-100-β имеет короткий период времени до полураспада – около 2 ч, а его максимальная концентрация должна определяться к концу ИК [30]. Такую динамику белка S-100-β мы и наблюдали в нашем исследовании. Анализируя данные литературы, можно утверждать, что другой маркер, NSE, имеет два пика сывороточной концентрации – в конце ИК и через 6 ч после его завершения [31]. Мы получили его максимальную концентрацию во второй контрольной точке, что соответствует данным других публикаций, однако нам не удалось выявить наличие второго пика его концентрации ввиду большого временного разрыва между второй и третьей

контрольными точками. Встречаются также данные о третьем повышении сывороточной концентрации NSE через 48 ч после воздействия на головной мозг повреждающего фактора, что нам не удалось проверить по причине времени забора крови для нашей последней контрольной точки – 16 ч. [32]. Для маркера GFAP нам удалось зафиксировать два пика его концентрации – сразу же после завершения ИК и через 16 ч после операции, без статистически значимой разницы между ними. Данные литературы, однако, показывают иную динамику для GFAP в виде пика сывороточной концентрации маркера через 24 ч, по данным одного исследования [33], или 72 ч, исходя из результатов другого исследования [34]. При этом данных, представленных в доступной литературе, посвященной маркерам окклюдину и клаудину, недостаточно для сравнения с полученными нами результатами.

Новизна настоящего исследования заключается в том, что кетамин применялся именно с целью церебропротекции. Существует ряд работ с выборкой пациентов детского возраста, в которых доказаны анальгетический и седативный эффекты кетамина. Однако заметно меньшее число исследований посвящено нейропротекторным эффектам кетамина, более того, мы не смогли найти информацию о работах, где церебропротективные свойства кетамина были бы доказаны с применением каких-либо маркеров повреждения нейроваскулярной единицы. В связи с этим предлагаемые нами результаты имеют научную ценность. В отношении дозы, используемой при инфузии кетамина, по всей вероятности, необходимы дальнейшие исследования. В предыдущем исследовании наш коллектив авторов выявил безопасность применения инфузии кетамина в послеоперационном периоде у детей с такими же критериями включения в дозе 0,1 мг/кг/ч на протяжении 16 ч. Тем не менее протекторный эффект такой дозы был явно недостаточным, так как из всех примененных тогда маркеров только концентрация NSE была значимо ниже в группе исследуемых с использованием кетамина. В нынешнем исследовании доза была увеличена до 0,2 мг/кг/ч, что теоретически должно было привести к более выраженной нейропротекции (что и произошло). При увеличении дозы наблюдается статистически значимо более низкий уровень уже двух маркеров повреждения головного мозга – белка S-100-β и NSE. Учитывая, что все три группы были сопоставимы по начальным параметрам и концентрации маркеров на этапе после завершения ИК, можно предположить, что доза 0,2 мг/кг/ч оказывает более выраженный протекторный эффект.

Главным ограничением исследования стала малая выборка пациентов, что пока не позволяет с уверенностью сообщать о доказанной эффективности кетамина и оптимальной его дозе. Данное

исследование является пилотным с планами дальнейшего включения большего числа пациентов и увеличением количества исследуемых групп для анализа эффективности других доз кетамина. Кроме того, выборка включает широкий диапазон возраста пациентов, что также может несколько искажать картину церебрального повреждения исследуемых, учитывая то, что дети первых трех лет жизни менее устойчивы к патологическим для головного мозга факторам.

Стоит отметить и еще одно ограничение, касающееся сравнения наших данных с результатами зарубежных исследований. В РФ разрешен к применению только рацемический кетамин, то есть смесь из S- и R-изомеров кетамина. В то же время в иностранной литературе в основном встречаются исследования, проведенные с применением S-кетамина. Это важно по той причине, что аффинность S-кетамина к NMDA-рецепторам выше, чем у R-кетамина. Этим обусловлена более высокая седативная и нейропротекторная активность S-кетамина при меньшем количестве психомиметических эффектов, которые могли бы значимо повлиять на конечные результаты исследования.

Информация об авторах

Ивкин Артем Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Балахнин Дмитрий Геннадьевич, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Вклад авторов в статью

ИАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Заключение

Показана эффективность применения инфузии кетамина в дозе 0,1 и 0,2 мг/кг/ч для церебропротекции у детей в послеоперационном периоде коррекции врожденных септальных пороков сердца. Кроме того, доказано, что доза 0,2 мг/кг/ч обладает более выраженным нейропротекторным эффектом. Однако необходимы дальнейшие исследования с увеличением выборки пациентов для более точного определения оптимальной дозы инфузии кетамина.

Конфликт интересов

А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Д.Г. Балахнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01029, <https://rscf.ru/project/23-75-01029/>

Author Information Form

Ivkin Artyom A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Grigoriev Evgeny V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science and Clinical Work, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Balakhnin Dmitry G., Anesthesiologist–resuscitator at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Author Contribution Statement

IAA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

GEV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГЕВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БДГ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАО – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

GEV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BDG – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAA – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chakraborty A., Ramakrishnan K., Buyukgoz C., Tadphale S., Allen J., Absi M., Briceno-Medina M., Boston U., Knott-Craig C.J. Incidence of Acute Neurological Events in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery Using a High-Hematocrit/ High-Flow Bypass Strategy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2023;14(3):375-379. doi: 10.1177/21501351221143950
- Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodóvar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muñoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol.* 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024.
- Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепочкина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021;18(2):62-68. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68.
- Lin N., Lv M., Li S., Xiang Y., Li J., Xu H. A nomogram for predicting postoperative delirium in pediatric patients following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2024;83:103717. doi: 10.1016/j.iccn.2024.103717.
- Hogue C.W.Jr., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices. *Anesthesia and Analgesia.* 2006. 103: 21-37. doi: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79
- Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia.* 2015; 25 (1): 65-72. doi: 10.1111/pan.12548
- Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(2):113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124.
- Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Балахнин Д. Г., Черных И. И. Интраоперационная трансфузия как фактор риска церебрального повреждения после кардиохирургических вмешательств у детей: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Солтанова.* 2023;1:101–114. doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-101-114
- Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures. *Pak J Med Sci.* 2021;37(2):483-488. doi: 10.12669/pjms.37.2.2787.
- Abdelhalim A.A., Alarfaj A.M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Saudi J Anaesth.* 2013. 7 (4): 392-398. doi: 10.4103/1658-354X.121047.
- Costi D., Cyna A.M., Ahmed S., Stephens K., Strickland P., Ellwood J., Larsson J.N., Chooi C., Burgoyne L.L., Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12(9):CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2
- Léveillé F., Gaamouch F.E., Gouix E., Lecocq M., Lobner D., Nicole O., Buisson A. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J.* 2008; 22(12): 4258-71. doi: 10.1096/fj.08-107268
- Новицкая-Усенко Л.В., Муслин В.П., Криштафор А.А. Два противоположных эффекта NMDA-рецепторов с точки зрения расширения диапазона фармакологической нейротекции при острой ишемии головного мозга. *Медицина неотложных состояний.* 2016;1(72): 24-29.
- Wang C.Q., Ye Y., Chen F., Han W.C., Sun J.M., Lu X., Guo R., Cao K., Zheng M.J., Liao L.C. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience.* 2017. 20;343:30-38. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.
- Xu D., Sun X., Zhang Y., Cao L. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(7):813-817. doi: 10.17219/acem/121936
- Bhutta A.T., Schmitz M.L., Swearingen C., James L.P., Wardbegnoche W.L., Lindquist D.M., Glasier C.M., Tuzcu V., Prophan P., Dyamenahalli U., Imamura M., Jaquiss R.D., Anand K.J. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):328-37. doi: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9
- Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G.M., Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1998;87(2):266-71. doi: 10.1097/0000539-199808000-00006.
- Hudetz J.A., Patterson K.M., Iqbal Z., Gandhi S.D., Byrne A.J., Hudetz A.G., Wartier D.C., Pagel P.S. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):651-7. doi: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.
- Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15(5): 27. doi: 10.1007/s11910-015-0545-1.
- Eghbal M.H., Taregh S., Amin A., Sahmeddini M.A. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013;22(2):155-60. PMID: 24180163..
- Boric K., Dosenovic S., Jelacic Kadic A., Batinic M., Cavar M., Urlic M., Markovina N., Puljak L. Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(9):893-904. doi: 10.1111/pan.13203
- Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A., Schwenk E.S., Wasan A.D., Hurley R.W., Viscusi E.R., Narouze S., Davis F.N., Ritchie E.C., Lubenow T.R., Hooten W.M. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of

Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(5):521-546. doi: 10.1097/AAP.0000000000000808

23. Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review. *Am J Emerg Med.* 2022; 61:143–151. doi: 10.1016/j.ajem.2022.08.004

24. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M.C., Pece F., Daverio M., Amigoni A. Ketamine Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(1):73-80. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73

25. Zanos P., Moaddel R., Morris P.J., Riggs L.M., Highland J.N., Georgiou P., Pereira E.F.R., Albuquerque E.X., Thomas C.J., Zarate C.A.Jr., Gould T.D. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198.

26. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-58. doi: 10.1124/pr.111.005108

27. Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodovar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muñoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol.* 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024

28. Smok B., Domagalski K., Bowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8201585. doi:10.1155/2020/8201585

29. Rothoerl R.D., Brawanski A., Woertgen C. S100B

protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochirurgica.* 2001;142(2):199-203. doi:10.1007/s007010050024

30. Beer C., Blacker D., Bynevelt M., Hankey G.J., Puddey I.B. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2010; 29;7:71. doi: 10.1186/1742-2094-7-71

31. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Warsz-Wianecka A., Zareba K., Puz P., Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.04

32. Trakas E., Domnina Y., Panigrahy A., Baust T., Callahan P.M., Morell V.O., Munoz R., Bell M.J., Sanchez-de-Toledo J. Serum Neuronal Biomarkers in Neonates With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol.* 2017;72:56-61. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.011.

33. Barbu M., Jönsson K., Zetterberg H., Blennow K., Kolsrud O., Ricksten S.E., Dellgren G., Björk K., Jeppsson A. Serum biomarkers of brain injury after uncomplicated cardiac surgery: Secondary analysis from a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(4):447-453. doi: 10.1111/aas.14033

34. DiMeglio M., Furey W., Hajj J., Lindekens J., Patel S., Acker M., Bavaria J., Szeto W.Y., Atluri P., Haber M., Diaz-Arrastia R., Laudanski K. Observational study of long-term persistent elevation of neurodegeneration markers after cardiac surgery. *Sci Rep.* 2019;9(1):7177. doi: 10.1038/s41598-019-42351-2

REFERENCES

1. Chakraborty A., Ramakrishnan K., Buyukgoz C., Tadphale S., Allen J., Absi M., Briceno-Medina M., Boston U., Knott-Craig C.J. Incidence of Acute Neurological Events in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery Using a High-Hematocrit/ High-Flow Bypass Strategy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2023;14(3):375-379. doi: 10.1177/21501351221143950

2. Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodóvar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muñoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol.* 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024.

3. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Tsepokina –P.V., Shukevich D.L. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2021; 18 (2): 62-68. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68. (In Russian)

4. Lin N., Lv M., Li S., Xiang Y., Li J., Xu H. A nomogram for predicting postoperative delirium in pediatric patients following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2024;83:103717. doi: 10.1016/j.iccn.2024.103717.

5. Hogue C.W.Jr., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices. *Anesthesia and Analgesia.* 2006. 103: 21-37. doi: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79

6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia.* 2015; 25 (1): 65-72. doi: 10.1111/pan.12548

7. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(2): 113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124 (In Russian)

8. Ivkin A. A., Grigoryev E. V., Balakhnin D. G.,

Chermnykh I. I. Intraoperative transfusion is a risk factor for cerebral injury after cardiac surgery in children: a prospective observational study. *Annals of Critical Care.* 2023;1:101–114. doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-101-114 (In Russian)

9. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures. *Pak J Med Sci.* 2021;37(2):483-488. doi: 10.12669/pjms.37.2.2787.

10. Abdelhalim A.A., Alarfaj A.M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Saudi J Anaesth.* 2013. 7 (4): 392-398. doi: 10.4103/1658-354X.121047.

11. Costi D., Cyna A.M., Ahmed S., Stephens K., Strickland P., Ellwood J., Larsson J.N., Chooi C., Burgoyne L.L., Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12(9):CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2

12. Léveillé F., Gaamouch F.E., Goux E., Lecocq M., Lobner D., Nicole O., Buisson A. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J.* 2008; 22(12): 4258-71. doi: 10.1096/fj.08-107268

13. Novytska-Usenko L.V., Muslin V.P., Kryshfor A.A. Two opposite effects of nmda-receptors in terms of increased range of pharmacological neuroprotection in acute cerebral ischemia. 2016;1(72): 24-29. (In Russian)

14. Wang C.Q., Ye Y., Chen F., Han W.C., Sun J.M., Lu X., Guo R., Cao K., Zheng M.J., Liao L.C. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience.* 2017. 20;343:30-38. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.

15. Xu D., Sun X., Zhang Y., Cao L. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(7):813-817. doi: 10.17219/acem/121936

16. Bhutta A.T., Schmitz M.L., Swearingen C., James L.P., Wardbegnoche W.L., Lindquist D.M., Glasier C.M., Tuzcu V., Prodhon P., Dyamenahalli U., Imamura M., Jaquiss R.D., Anand K.J. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):328-37. doi: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9
17. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G.M., Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1998;87(2):266-71. doi: 10.1097/00000539-199808000-00006.
18. Hudetz J.A., Patterson K.M., Iqbal Z., Gandhi S.D., Byrne A.J., Hudetz A.G., Warltier D.C., Pagel P.S. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):651-7. doi: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.
19. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15(5): 27. doi: 10.1007/s11910-015-0545-1.
20. Eghbal M.H., Taregh S., Amin A., Sahmeddini M.A. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013;22(2):155-60. PMID: 24180163.
21. Boric K., Dosenovic S., Jelacic Kadic A., Batinic M., Cavar M., Urlc M., Markovina N., Puljak L. Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(9):893-904. doi: 10.1111/pan.13203
22. Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A., Schwenk E.S., Wasan A.D., Hurley R.W., Viscusi E.R., Narouze S., Davis F.N., Ritchie E.C., Lubenow T.R., Hooten W.M. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(5):521-546. doi: 10.1097/AAP.0000000000000808
23. Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review. *Am J Emerg Med.* 2022; 61:143–151. doi: 10.1016/j.ajem.2022.08.004
24. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M.C., Pece F., Daverio M., Amigoni A. Ketamine Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(1):73-80. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73
25. Zanos P., Moaddel R., Morris P.J., Riggs L.M., Highland J.N., Georgiou P., Pereira E.F.R., Albuquerque E.X., Thomas C.J., Zarate C.A.Jr., Gould T.D. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198.
26. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-58. doi: 10.1124/pr.111.005108
27. Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodvar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol.* 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024
28. Smok B., Domagalski K., Bowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8201585. doi:10.1155/2020/8201585
29. Rothoerl R.D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochirurgica.* 2001;142(2):199-203. doi:10.1007/s007010050024
30. Beer C., Blacker D., Bynevelt M., Hankey G.J., Puddey I.B. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2010; 29;7:71. doi: 10.1186/1742-2094-7-71
31. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Warsz-Wianecka A., Zareba K., Puz W., Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.04
32. Trakas E., Domnina Y., Panigrahy A., Baust T., Callahan P.M., Morell V.O., Munoz R., Bell M.J., Sanchez-de-Toledo J. Serum Neuronal Biomarkers in Neonates With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol.* 2017;72:56-61. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.011.
33. Barbu M., Jönsson K., Zetterberg H., Blennow K., Kolsrud O., Ricksten S.E., Dellgren G., Björk K., Jeppsson A. Serum biomarkers of brain injury after uncomplicated cardiac surgery: Secondary analysis from a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(4):447-453. doi: 10.1111/aas.14033
34. DiMeglio M., Furey W., Hajj J., Lindekens J., Patel S., Acker M., Bavaria J., Szeto W.Y., Atluri P., Haber M., Diaz-Arrastia R., Laudanski K. Observational study of long-term persistent elevation of neurodegeneration markers after cardiac surgery. *Sci Rep.* 2019;9(1):7177. doi: 10.1038/s41598-019-42351-2

Для цитирования: *Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Балахнин Д.Г., Михайлова А.А. Применение послеоперационной инфузии кетамина с целью церебральной протекции у детей в кардиохирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 98-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109*

To cite: *Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Balakhnin D.G., Mikhailova A.A. Use of postoperative ketamine infusion for cerebral protection in children in cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 98-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109*