

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОГРАНИЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Д.В. Борисенко<sup>1</sup>, А.А. Ивкин<sup>1,2</sup>, Д.Л. Шукевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

### Основные положения

• В статье описаны патофизиологические аспекты искусственного кровообращения и механизмы развития системного воспалительного ответа при кардиохирургических операциях у детей. Представлены наиболее актуальные методы борьбы с системным воспалительным ответом, среди которых как способы в составе искусственного кровообращения, так и фармакологические методики.

### Резюме

Рост числа детей с врожденными пороками сердца требует разработки более совершенных технологий оперативного лечения. Однако хирургические методы коррекции по-прежнему в большинстве случаев требуют применения искусственного кровообращения. Несмотря на значительный прогресс в совершенствовании техники проведения искусственного кровообращения, остается нерешенным и актуальным вопрос системного воспалительного ответа (СВО), сопровождающего операции такого рода. В обзоре подробно представлены причины и механизмы развития данного осложнения. Охарактеризованы наиболее популярные методы ограничения СВО: стандартная и модифицированная ультрафильтрация, лейкоцитарные фильтры, фармакологическое воздействие (применение системных глюкокортикоидов, аprotинина и антиоксидантов). Кроме того, оценена роль кардиopleгии и гипотермии в процессе ограничения системного воспаления. В кардиохирургических центрах по всему миру используют различные технические и фармакологические подходы, опираясь на результаты релевантных исследований, при этом до сих пор не разработаны четкие клинические рекомендации, направленные на снижение СВО во время искусственного кровообращения у детей. Указанное осложнение остается значимой проблемой у детей реанимационного профиля, определяя тяжесть состояния, удлиняя срок госпитализации и уменьшая выживаемость данной категории больных.

### Ключевые слова

Врожденные пороки сердца • Кардиохирургия • Системный воспалительный ответ • Дети • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: 07.01.2021; поступила после доработки: 15.02.2021; принята к печати: 06.03.2021

## TREATMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME FOLLOWING ON-PUMP PEDIATRIC CONGENITAL HEART SURGERY

D.V. Borisenko<sup>1</sup>, A.A. Ivkin<sup>1,2</sup>, D.L. Shukevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

### Highlights

• The article discusses the pathophysiological aspects of cardiopulmonary bypass and the mechanisms

Для корреспонденции: Артём Александрович Ивкин, aai-tema@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Artem A. Ivkin, aai-tema@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

underlying the development of the systemic inflammatory response in children following congenital heart surgery. We summarize and report the most relevant preventive strategies aimed at reducing the systemic inflammatory response, including both, CPB-related methods and pharmacological ones.

### Abstract

The growing number of children with congenital heart defects requires the development of more advanced technologies for their surgical treatment. However, cardiopulmonary bypass is required in almost all surgical techniques. Despite the tremendous progress and recent advances in cardiopulmonary bypass techniques, the systemic inflammatory response syndrome associated with these surgeries remains unresolved. The review summarizes the causes and mechanisms underlying its development. The most commonly used preventive strategies are reported, including standard and modified ultrafiltration, leukocyte filters, and pharmacological agents (systemic glucocorticoids, aprotinin, and antioxidants). The role of cardioplegia and hypothermia in the reduction of systemic inflammation is defined. Cardiac surgery centers around the world use a variety of techniques and pharmacological approaches, drawing on the results of randomized clinical studies. However, there are no clear and definite clinical guidelines aimed at reducing the systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass in children. It remains a significant problem for pediatric intensive care by aggravating their postoperative status, prolonging the length of the in-hospital stay, and reducing the survival rates.

### Keywords

Congenital heart defects • Systemic inflammatory response syndrome • Children • Cardiopulmonary bypass • Extracorporeal membrane oxygenation

*Received: 07.01.2021; received in revised form: 15.02.2021; accepted: 06.03.2021*

### Список сокращений

ИК – искусственное кровообращение      ЭК – экстракорпоральный контур  
СВО – системный воспалительный ответ

### Введение

Качество диагностики врожденных пороков сердца улучшается с каждым годом, что напрямую ведет к росту числа их коррекций. Сложность выполнения и объем таких вмешательств, а также неизбежность использования искусственного кровообращения (ИК) с его многообразием патологических факторов в конечном итоге приводят к развитию системного воспалительного ответа (СВО) у многих пациентов. По данным исследований, признаки СВО при кардиохирургических операциях у детей составляют от 9 до 38% [1, 2]. С учетом тяжелых последствий, например пролонгации периода зависимости больного от аппарата искусственной вентиляции легких и госпитального этапа, поражения различных органов и систем [2], вопрос профилактики СВО становится все более актуальным.

### Патофизиология искусственного кровообращения

Триггерным фактором в развитии СВО во время ИК является контакт крови с неэндотелизированной поверхностью экстракорпорального контура (ЭК). Наряду с этим причиной СВО может быть воздействие роликового или центрифужного насосов (вы-

зывающее гемолиз), гемодилуции, гипотермии, кавитации крови возле канюль, а также микроэмболии и гипокоагуляции, в результате чего высвобождаются различные медиаторы воспаления и цитокины [3–5]. Помимо этого, выраженным фактором воспаления является ишемически-реперфузионное повреждение [6], которое приводит к нарушению микроциркуляции тканей, экстравазации жидкости и, как следствие, органной дисфункции [7]. Развивающийся в условиях ишемии недостаток кислорода и микронутриентов снижает внутриклеточный уровень рН с увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция и натрия, угнетает функцию митохондрий и уменьшает продукцию макроэргических соединений, в частности аденозинтрифосфата. Повреждающее воздействие на эндотелий усиливается за счет интенсивного образования активных форм кислорода, которые в процессе перекисного окисления способствуют разрушению клеточных мембран и органелл. Так, одним из ключевых механизмов повреждающего воздействия СВО является перекисное окисление кардиолипина – митохондриального липидного белка, что приводит к выделению цитохрома С и последующей активации каспазы и апоптоза, вызывающего гибель клетки [8, 9].

Выраженность воспаления может быть разной, что объясняет его манифестацию в отдаленных органах, таких как сердце и легкие. Также возможна его генерализация в организме, приводящая к развитию синдрома СВО, что в сочетании с множественной органной дисфункцией формирует синдром полиорганной недостаточности [9]. Такой механизм развития воспалительного ответа характерен не только для стандартной методики ИК, применение которой часто ограничено операционной комнатой, но и экстракорпоральной мембранной оксигенации как продленного варианта ИК. Вне зависимости от причин и способов подключения экстракорпоральная мембранная оксигенация обладает более длительным патофизиологическим воздействием в сравнении с ИК, приводящим как к развитию, так и поддержанию СВО [10, 11].

Необходимо помнить и про иммунологический аспект ИК. Следствием операций с его применением является снижение иммунологической реактивности, что, в свою очередь, определяет высокую восприимчивость пациентов к периоперационным инфекциям с развитием септического шока как возможного и часто фатального осложнения [13]. Результатом многочисленных исследований стала демонстрация связи депрессии приобретенного иммунного ответа с хирургическими вмешательствами [14]. Выраженность иммуносупрессии напрямую зависит от объема и продолжительности хирургической процедуры, а также количества вводимой пациенту донорской крови [15, 16]. Таким образом, трансфузия демонстрирует гораздо больше негативных эффектов, чем принято считать, в частности вызывает развитие окислительного стресса как во время, так и после операции. Донорская кровь в процессе хранения утрачивает антиокислительные свойства: уменьшается уровень аденозинтрифосфата, 2,3-дифосфоглицерата, что приводит к изменениям в окислительно-восстановительных процессах и усилению перекисного окисления липидов [17].

Тем не менее, несмотря на явную связь ИК и частоты развития инфекций, также важно понимать и неинфекционную природу воспалительного ответа после ИК. Иммунная система человека обладает двумя основными механизмами ответа на патологические факторы воздействия: способна продуцировать как врожденные, так и приобретенные компоненты защиты. Врожденный иммунитет с его фагоцитарными клетками натуральных киллеров и растворимыми факторами, такими как комплимент, лизоцим и белки острой фазы, отличается от приобретенного главным образом функцией Т- и В-клеток и растворимых клеток – антител. Адаптивный (приобретенный) иммунитет специфичен для индуцирующего агента и характеризуется усиленным ответом при повторных встречах с этим агентом.

Таким образом, ключевыми особенностями приобретенного иммунитета являются память и специфичность. Данные механизмы взаимозависимы, в частности приобретенный иммунный ответ может активировать факторы врожденного иммунитета, такие как фагоциты и система комплемента. ИК обладает способностью активировать одновременно два механизма иммунного ответа. Развивающийся в процессе ИК СВО имеет несколько компонентов: активацию гуморальных каскадов, клеточных компонентов крови и эндотелиальных клеток. Основными проявлениями гуморального ответа являются активация нейтрофилов, системы комплемента и калликреин-брадикининовой системы, каскад коагуляции и фибринолиза [18–20]. В результате исследований установлена прямая связь между временем ИК и увеличением концентрации комплемента за счет фракции С3а. Также стоит отметить, что количество С3а варьирует при использовании различных оксигенаторов [21]. По своей биологической роли С3а и С5а являются vasoактивными анафилотоксинами. Увеличение их концентрации в крови способно повышать проницаемость сосудов, вместе с тем они стимулируют выброс гистамина из мышц, а также увеличивают тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и вызывают их спазм. Несмотря на то что С5а быстро разрушается нейтрофилами, показано, что активированные комплиментом нейтрофилы увеличивают периваскулярные отеки и секвестрируются в легких [22]. Наряду с нейтрофилами степень выраженности отеков тканей у детей определяет постоянный спутник любого ИК – гемодилюция со снижением гематокрита и онкотического давления крови [23]. Активированные лейкоциты являются главной причиной формирования внутрисосудистых сгустков, прикрепленных к поврежденному эндотелию, блокирования вазодилатации и развития феномена no-reflow [24]. Данный механизм усиливает органное повреждение, которое часто бывает необратимым [25].

Значительный вклад в развитие СВО при ИК вносит клеточная активация. Многочисленные исследования, направленные на изучение механизмов взаимодействия эндотелия и лейкоцитов, позволили в полной мере объяснить физиологические и патологические процессы, лежащие в их основе. Особую роль в изучении этих взаимодействий сыграл метод моноклональных антител. Благодаря ему стало возможным изучение и понимание механизмов адгезии молекул, таких как селектины. Осаждаясь на поверхности эндотелия и углеводных лигандов, они индуцируют активацию лейкоцитов, в частности нейтрофилов [26].

Не менее важное значение в повреждении сосудов во время ИК имеет эндотелиальный селектин CD62. Увеличение концентрации данного белка в крови приводит к адгезии тромбоцитов на эндотелии сосудов.

После чего при продолжающемся контакте крови с неэндотелизированной поверхностью ЭК происходит его дальнейшее накопление на поверхности тромбоцитов, а также накопление CD18 на поверхности лейкоцитов. Это, в свою очередь, приводит к агрегации тромбоцитов, усилению взаимодействий тромбоцитов и нейтрофилов, что в итоге стимулирует синтез и высвобождает хемоаттрактанты, в частности лейкотриены, усиливающие активацию и аттракцию нейтрофилов [27]. Таким образом, вследствие активации различных факторов и систем формируется каскад СВО при ИК.

В то же время в организме начинаются процессы, направленные на нейтрализацию воспалительной реакции, в которой принимают участие активированные нейтрофилы, – так называемый синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome, CARS). Направленный на подавление СВО CARS в последующем за счет иммуносупрессии снижает устойчивость организма человека к инфекционным агентам [28–30]. В конечном итоге воспалительный и противовоспалительный ответы в условиях кардиохирургического вмешательства вместе определяют развитие синдрома воспалительного ответа в период ИК (Systemic Inflammatory Response After Bypass) – как результат качественных и количественных изменений, активации клеточных и гуморальных факторов врожденного и приобретенного иммунитета, индуцированных экстракорпоральным кровообращением.

Другим механизмом воспалительной активации, который развивается вследствие экстракорпоральной циркуляции и эпизодов системной ишемии-реперфузии, является эндотоксемия. Эндотоксин часто обнаруживается в высокой концентрации в системной циркуляции после ИК [31]. Эндотоксин является мощным стимулятором как комплемента, так и активации эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению концентрации молекул адгезии и тканевого фактора [32]. Помимо этого, вещество служит мощным агонистом высвобождения фактора некроза опухолей макрофагами, что может объяснять повышение уровня этого цитокина у некоторых пациентов после ИК. Точный механизм эндотоксемии неясен: процесс может быть связан с транслокацией бактерий из кишечника как следствие системного стресса во время проведения ИК и спланхической ишемии в сочетании с нарушением функции клеток Купфера [33].

Факторы, определяющие развитие СВО, включают спланхическую вазоконстрикцию, вызванную повышенными уровнями ангиотензина II во время непальсирующей перфузии, спланхическую ишемию во время этапа согревания при гипотермии, микроэмболию, содержащие тромбоциты или лейкоцитарные скопления с высвобождением вазо-

активных веществ [34]. Следствием такого набора факторов становится транзиторная эндотоксемия, способствующая прогрессированию СВО.

Совокупность повреждающих факторов может приводить к появлению в послеоперационном периоде дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, кровотечению, неврологическим нарушениям и в конечном итоге полиорганной дисфункции. Данные патофизиологические процессы, а также низкий сердечный выброс в сочетании с артериальной гипотензией в раннем послеоперационном периоде у детей могут вызывать повреждение различных органов и систем [35–37].

## Методы уменьшения выраженности СВО и оптимизации органопротекции

### Ультрафильтрация

По вариантам подключения ультрафильтрационной колонки, этапу проведения (до, во время или после ИК) ультрафильтрацию делят на стандартную и модифицированную.

**Стандартная ультрафильтрация.** Первые упоминания и подробное описание методики принадлежат D.J.Jr. Magilligan и соавт. [38]. Как и ранее, стандартная ультрафильтрация включает задачи гемоконцентрации до и во время перфузии, удаление поступающих в ЭК растворов: ирригационного, кардиоплегического или применяемого для увлажнения перчаток хирургов во время завязывания узлов. Главное отличие гемоконцентраторов от артериальных фильтров заключается в способности удалять или задерживать частицы разного размера. К примеру, артериальный фильтр может удалять частицы размером более 40 мкм, в то время как гемоконцентраторы – малые молекулы, ионы и воду из крови. Альбумин молекулярной массой 65 кДа не удаляется в процессе ультрафильтрации, что позволяет оставаться коллоидно-онкотическому давлению относительно стабильным и не дает избыточному количеству воды проникнуть в клетку или третьему пространству. В то же время другие биоактивные молекулы и медиаторы воспаления, имеющие меньший, чем альбумин, размер, такие как С3а, С5а, интерлейкин (ИЛ) -1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, могут быть удалены во время ультрафильтрации [39].

**Модифицированная ультрафильтрация.** Отличительной особенностью модифицированной ультрафильтрации является то, что процесс гемоконцентрации крови пациента и перфузата, оставшегося как в контуре, так и венозном резервуаре, осуществляют после окончания ИК. По разным данным, проведение процедуры в течение 20 минут после ИК является оптимальным [40]. После фильтрации кровь поступает через венозную канюлю обратно пациенту, а избыток свободной жидкости удаляют. Данный метод является одним из вариантов профилактики СВО, что подтверждают в ультрафильтрате

медиаторы воспаления [41, 42]. Помимо этого, модифицированная ультрафильтрация у детей улучшает легочную функцию, увеличивает гематокрит и повышает артериальное давление [43, 44].

### Кардиоплегия

Миокард новорожденных, в сравнении с детьми старшего возраста, более устойчив к ишемии, но в большей степени предрасположен к отеку, развивающемуся в результате повторных кардиоплегий [45, 46]. В связи с этим в одних медицинских центрах используют методику однократного введения кардиоплегического раствора с безопасным интервалом до 80 мин, в других – повторяющиеся введения растворов с интервалом 25–30 мин. В случае однократного введения раствора, с одной стороны, снижается фактор холодовой защиты миокарда, с другой – уменьшается риск отека миокарда. О преимуществе какого-либо вида кардиоплегического раствора четких данных нет. Также в настоящее время отсутствуют единые стандарты выбора раствора с учетом времени аноксии и типа кардиохирургической коррекции у детей [47].

### Лейкоцитарные фильтры

Многочисленные исследования демонстрируют огромный вклад в системный воспалительный процесс и повреждающее воздействие активированных лейкоцитов после ИК. Это относится не только к собственным лейкоцитам пациента, но и донорским, которые попадают к ребенку вместе с трансфузионными средами, часто применяемыми в педиатрической практике как компоненты прайма. Поэтому в последнее время специалисты многих медицинских учреждений используют эритроцитарную взвесь, отмытую от лейкоцитов. Также применение лейкофильтрации в сочетании с биосовместимыми контурами способствует уменьшению выраженности СВО [48]. И хотя в литературе появляется все больше источников, указывающих на достоверное снижение уровней лейкоцитов и различных медиаторов воспаления, вопрос эффективности фильтрации лейкоцитов во время ИК остается открытым [49].

### Гипотермия

В течение долгого времени факт снижения метаболизма в условиях гипотермии не осознавали. Более того, существовало даже мнение о том, что гипотермия увеличивает скорость метаболизма. Понимание эффектов гипотермии стало возможным благодаря исследованиям, проведенным W.G. Bigelow и коллегами в Канаде в 1950 г. [50]. Работы F.J. Lewis и сотрудников 1954 г. подтвердили наблюдения W.G. Bigelow [51]. Во время первых операций на сердце в условиях ИК общей гипотермии достигали путем погружения тела больного в специальные ванны. Такие методы охлаждения пациентов приме-

няли до создания теплообменных систем, представленных в исследованиях W.C. Sealy и соавт. [52].

Парадоксален тот факт, что в современной литературе данные о снижении уровня метаболизма во время гипотермии преобладают над сведениями, указывающими на снижение СВО во время ИК при тех же температурных режимах [53]. Несмотря на то что с момента первого использования гипотермии при ИК прошло много времени, методика сохранила одно из главных значений – запас прочности во время процедуры. Хотя современное оборудование и оксигенаторы претерпели значительные изменения и стали более надежными, случаи отказа оборудования или нарушения целостности ЭК актуальны и в наши дни. Таким образом, если аварийные ситуации случаются в условиях гипотермии, у перфузиолога имеется относительно большой запас времени на устранение причин. Наряду с этим гипотермия существенно воздействует на организм человека во время ИК: снижает метаболические потребности миокарда и при 15 °С без использования кардиоплегического раствора не демонстрирует различий в сравнении со случаями применения раствора [54].

В сравнительном исследовании двух групп пациентов с температурой  $\geq 34$  против от  $< 34$  до  $\geq 28$  °С показано отсутствие весомых различий в уровне сывороточного лактата, длительности ИК, времени искусственной вентиляции и пребывания в стационаре. Однако потребность в инотропной поддержке и переливании компонентов донорской крови была статистически значимо ниже в группе с более высокой температурой [55]. Умеренная гипотермия, 32 °С, не снижает уровень про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-1Ra, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , а также моноцитарный хемотаксический белок-1, но увеличивает потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде [56].

Применение гипотермии у детей в диапазоне  $27,1 \pm 0,4$  в сравнении с  $33,4 \pm 0,3$  °С приводит к статистически значимому снижению экспрессии L-селектина и  $\beta 2$ -интегринов (CD11a, CD11b и CD11c) в течение 30 мин после завершения ИК. Однако по истечении этого времени их уровень становится равным с группой, в которой температура составляла  $33,4 \pm 0,3$  °С. Таким образом, гипотермия,  $27,1 \pm 0,4$  °С, способствует задержке высвобождения, но не снижению количества медиаторов воспаления и, соответственно, развития СВО [55]. Другое исследование более глубокой гипотермии у детей, 24 против 34 °С, продемонстрировало отсутствие различий в уровне медиаторов воспаления – фактора некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10, моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена mHLA-DR, Toll-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-4. Различий в СВО в зависимости от температуры также не наблюдали [58]. В крупном метаанализе не выявлено

существенных недостатков и преимуществ нормо- и гипотермии у детей при коррекции врожденных пороков сердца [59]. Можно заключить, что гипотермия достоверно снижает уровень метаболизма и потребность тканей в кислороде, но не ограничивает СВО.

Тем не менее помимо редуцирования количества медиаторов воспаления гипотермия позволяет опосредованно влиять на СВО. В условиях сниженной температуры возможно уменьшение объемной скорости перфузии вплоть до ее полной остановки при циркуляторном аресте, скорости вращения дренажных насосов как основных источников травмы форменных элементов крови. Развитие синдрома капиллярной утечки и накопление внесосудистой жидкости у детей в условиях циркуляторного ареста происходят в значительно меньшей степени по сравнению с непрерывным ИК [60]. Таким образом, уменьшаются контакт крови с неэндотелизированной поверхностью ЭК, работа дренажного и артериального насосов, что, в свою очередь, снижает воздействие основных механизмов активации системного воспаления.

#### **Фильтрация объема первичного заполнения перед началом ИК**

Благодаря применению данных фильтров можно полностью исключить наличие частиц, образующихся в процессе изготовления и сборки ЭК. Фильтр подключают после сборки и заправки контура. По истечении двух минут рециркуляции прайма со скоростью 5 л/мин фильтр выключают из циркуляции вместе с отфильтрованными частицами. Использование фильтров с размером пор 0,2 мкм достоверно устраняет содержание частиц более 0,2 мкм в объеме первичного заполнения [61].

#### **Влияние типов контуров экстракорпорального кровообращения и вариантов их покрытия**

Создание биосовместимых контуров за счет применения покрытия, схожего с эндотелием, преследует цель распознавания организмом экстракорпоральной поверхности не как чужеродной и, как следствие, развития менее выраженного синдрома капиллярной утечки [62]. Производители выпускают контуры с различными вариантами покрытия внутренней поверхности: полисилоксаном, полиэтиленоксидом, сульфатными группами, гепарином, фосфорилхолином. Контуры для миниинвазивного искусственного кровообращения представляют собой комплекс решений: включают максимально укороченные магистрали, вакуумные дренажные системы, закрытые кардиотомы и в зависимости от модификации роликовый или центрифужный артериальный насос. Данные технические решения направлены на уменьшение контакта «кровь – воздух», площади поверхности контура и, таким образом, объема первичного заполнения; задержку или уменьшение секреции различных провоспалитель-

ных цитокинов, ослабление активации комплемента и лейкоцитов по сравнению со стандартной схемой контуров. Также отмечено значительное уменьшение повреждения красных кровяных телец, активации коагуляционных каскадов, фибринолитической и провоспалительной активности [63–65].

#### **Апротинин**

Основная цель применения апротинина в кардиохирургии – снижение фибринолитической активности и, таким образом, сокращение периоперационной кровопотери. Апротинин, ингибируя многочисленные медиаторы (калликреин, плазмин, трипсин и др.), ослабляет воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина. Апротинин ингибирует экспрессируемый на поверхности тромбоцитов и клеток эндотелия рецептор PAR1 (рецепторы, активируемые протеазой, – *Protease-activated receptors*, PARs), приводя к блокированию процесса агрегации и снижению воспаления [66]. При этом применение апротинина в высокой дозе у детей при ИК не снижает уровень провоспалительных маркеров и выраженность СВО. Также препарат не влияет на время искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении реанимации [67].

#### **Глюкокортикоиды**

Применение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг уменьшает продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8, но не ИЛ-10 и ИЛ-1RA. Эти результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов цитозащитного действия метилпреднизолона может быть влияние на про- и противовоспалительный цитокиновый баланс [68]. В рандомизированном исследовании не выявлено влияния метилпреднизолона на смертность и заболеваемость у пациентов, перенесших ИК [69]. Прием препарата в дозе 30 мг/кг не оказывает более выраженного воздействия на СВО и кардиопротекцию по сравнению с дозой 5 мг/кг. Напротив, высокая доза чаще связана с таким осложнением, как гипергликемия. Данное заключение представлено в исследовании, проведенном у детей с хирургической коррекцией тетрады Фалло [70]. Сравнительное исследование у новорожденных, подвергшихся ИК, демонстрирует связь развития послеоперационной инфекции и респираторной недостаточности, требующей трахеостомии, в группе с использованием метилпреднизолона по сравнению с больными, которые данный препарат не принимали [71].

#### **Антиоксиданты**

Всем известна роль пропофола как анестетика, однако препарат обладает и другими полезными для пациента свойствами. Фенольная гидроксильная группа, входящая в его структуру, по строению сходна с витамином Е, который является естественным антиоксидантом. Несколько исследований *in vitro*

и *in vivo* подтвердили значительное антиоксидантное действие пропосола [72].

Операции на сердце в условиях ИК у детей вызывают выраженные изменения в окислительно-восстановительном статусе. Этому способствуют особенности физиологии детей: незрелость тканей и клеточных структур, низкий антиоксидантный резерв. Множество мероприятий, направленных на предотвращение повреждающего воздействия окислительного стресса, остаются спорными. Очевидна необходимость дальнейших клинических исследований влияния данных вмешательств на модуляцию окислительного стресса у педиатрических пациентов [73].

## Заключение

К настоящему моменту накоплен обширный научный и практический опыт в вопросах развития и ограничения СВО, механизмах инициации и ингибирования синтеза про- и противовоспалительных

медиаторов, способах их удаления из организма человека как механическими, так и фармакологическими методами. На этом фоне парадоксальным кажется тот факт, что тактики ограничения или предупреждения СВО значительно разнятся в кардиохирургических учреждениях по всему миру. Данный вопрос требует дальнейшего изучения для формирования единых клинических подходов.

## Конфликт интересов

Д.В. Борисенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Л. Шукевич заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Борисенко Дмитрий Викторович*, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1636-9510

*Ивкин Артём Александрович*, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

*Шукевич Дмитрий Леонидович*, доктор медицинских наук заведующий лабораторией анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

### Вклад авторов в статью

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

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

### Author Information Form

*Borisenko Dmitry V.*, M.D., an intensivist at the Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1636-9510

*Ivkin Artem A.*, M.D., a Ph.D. student, a research assistant at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; a lecturer assistant at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

*Shukevich Dmitry L.*, M.D., Ph.D., the Head of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

### Author Contribution Statement

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

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

*ШДЛ* – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boehne M., Sasse M., Karch A. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *Journal of cardiac surgery*. 2017;32(2):116-125. doi:10.1111/jocs.12879
- Güvener M., Korun O., Demirtürk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *Journal of cardiac surgery*. 2015;30(1):92-96. doi:10.1111/jocs.12465
- Wang Y., Lin X., Yue H., Kisson N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an BMC Pediatr. 2019; 8; 19 (1): 11. doi:10.1186/s12887-018-1364-8 .
- Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomy suction. *Perfusion* 33: 538–545, 2018. doi:10.1177/0267659118766157
- Cerejeira J., Firmino H., Vaz-serra A., Mukaetovvaladinska E.B. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica*. 2010; 119: 737–54. doi:10.1007/s00401-010-0674-1
- Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотноков Е.Ю., Зорова Л.Д., Зоров Д.Б. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 3:59-67.
- Harris N.R. Opposing effects of l-NAME on capillary filtration rate in the presence or absence of neutrophils. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. American Physiological Society; 1997; 273(6):G1320–G1325. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.1997.273.6.g1320>
- N. Rems L., Viano M., Kasimova M.A., Miklavčič D., Tarek M. The contribution of lipid peroxidation to membrane permeability in electroporation: A molecular dynamics study. *Bioelectrochemistry*. 2019; 125: 46-57. doi:10.1016/j.bioelechem.2018.07.018
- Oyewole A.O., Birch-Machin M.A. Mitochondria-targeted antioxidants. *FASEB J*. 2015;29(12):4766-4771. doi:10.1096/fj.15-275404
- Neuhof C., Neuhof H. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury. *World Journal Cardiology*. 2014; 6(7):638- 249 52. doi:10.1096/fj.15-275404
- McDonald C.I., Fraser J.F., Coombes J.S., Fung Y.L. Oxidative stress during extracorporeal circulation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Oxford University Press (OUP); 2014; 46(6):937–43. doi:10.1093/ejcts/ezt637
- Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., McAuley D.F., Fraser J.F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care*. 2016; 20(1): 387. doi:10.1186/s13054-016-1570-4
- Wang Y.C., Wu H.Y., Luo C.Y., Lin T.W. Cardiopulmonary Bypass Time Predicts Early Postoperative Enterobacteriaceae Bloodstream Infection. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2019;107(5):1333-1341. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.11.020
- Cochran A.J., Spilg W.G.S., Mackie R.M., Thomas C.E. Postoperative Depression of Tumour-directed Cell-mediated Immunity in Patients with Malignant Disease. *BMJ*. 1972; 4(5832): 67–70. doi:10.1136/bmj.4.5832.67
- Tan H., Bi J., Wang Y., Zhang J. Zuo Z. Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Critical Care Medicine*. 2015; 43(8): 276-86. doi:10.1097/CCM.0000000000001023.
- Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia*. 2017; 124(6): 1777-1782. doi:10.1213/ANE.0000000000001926.
- Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2012; 109: 29–38. doi:10.1093/bja/aes422
- Luo L., Wang D., Chen M., Li M. Effects of reinfusion of the remaining blood filtered by leukocyte depletion filter on postoperative cellular immune function after cardiopulmonary bypass *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019;31(8):989-993. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.015.
- Ho K.M., Tan J.A. Benefits and Risks of Maintaining Normothermia during Cardiopulmonary Bypass in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovascular Therapeutics*. 2009; 29(4): 260–79. doi:10.1111/j.1755-5922.2009.00114.x
- Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215–252. doi:10.1097/00000542-200207000-00030
- Kirklin J.K., Westaby S., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Chenoweth D.E., Pacifico A.D. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1983; 86(6): 845–857. doi:10.1016/s0022-5223(19)39061-0
- Craddock P.R., Fehr J., Brigham K.L., Kronenberg R.S., Jacob H.S. Complement and Leukocyte-Mediated Pulmonary Dysfunction in Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 1977; 296(14): 769–774. doi:10.1056/nejm197704072961401
- Muraki R., Hiraoka A., Nagata K., Nakajima K., Oshita T., Arimichi M., Chikazawa G., Yoshitaka H., Sakaguchi T. Novel method for estimating the total blood volume: the importance of adjustment using the ideal body weight and age for the accurate prediction of haemodilution during cardiopulmonary bypass. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2018; 27(6): 802-807. doi:10.1093/icvts/ivy173
- Romson J.L., Hook B.G., Kunkel S.L., Abrams G.D., Schork M.A., Lucchesi B.R. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*. 1983; 67(5): 1016–1023. doi:10.1161/01.cir.67.5.1016
- Galasso G., Schiekofer S., D'Anna C., Gioia G.D., Piccolo R., Niglio T. No-Reflow Phenomenon. *Angiology*. 2013; 65(3): 180–189. doi:10.1177/0003319712474336
- Aoki M., Jonas R.A., Nomura F., Kawata H., Hickey P.R. Anti-CD18 Attenuates Deleterious Effects of Cardiopulmonary Bypass and Hypothermic Circulatory Arrest in Piglets. *Journal of Cardiac Surgery*. 1995; 10(s4): 407–417. doi:10.1111/j.1540-8191.1995.tb00670.x
- Seghaye M.-C., Duchateau J., Grabitz R.G., Nitsch G., Marcus C., Messmer B.J., Götz von Bernuth. Complement, leukocytes, and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1994; 108(1): 29–36. doi:10.1016/s0022-5223(94)70214-4
- Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Journal of Artificial Organs*. 2014; 38(1): 11-18. doi:10.1111/aor.12195
- Cavaillon J.-M., Adib-Conquy M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(01): 36–47. doi:10.1160/th08-07-0421
- Yu X., Chen M., Liu X., Chen Y., Hao Z., Zhang H., Wang W. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 64. doi:10.1186/s12879-020-4769-6
- Ricci Z, Benegni S, Garisto C, Favia I, Haiberger R,

Chiara LD. Endotoxin Activity in Neonates Undergoing Cardiac Surgery: Cohort Study. *World Journal Pediatric Congenital Heart Surgery*. 2018; 9(1): 60-67. doi:10.1177/2150135117738005

32. Crossman D.C., Carr D.P., Tuddenham E.G., Pearson J.D., McVey J.H. The regulation of tissue factor mRNA in human endothelial cells in response to endotoxin or phorbol ester. *J Biol Chem*. 1990;265(17):9782-9787.

33. Taggart D.P., Sundaram S., McCartney C., Bowman A., McIntyre H., Courtney J.M., Wheatley D. J. Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: A randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1994; 57(2): 376-382. doi:10.1016/0003-4975(94)91000-6

34. Fiddian-Green R.G. Gut mucosal ischemia during cardiac surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1990; 2(4): 389-399.

35. Yuan S.M. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatrics and Neonatology*. 2019; 60(1): 3-11. doi:10.1016/j.pedneo.2018.03.007

36. Boehne M., Sasse M., Karch A., Dziuba F., Horke A., Kaussen T., Mikolajczyk R., Beerbaum P., Jack T. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *Journal of Cardiac Surgery*. 2017;32(2):116-125. doi: 10.1111/jocs.12879.

37. Bellinger D.C., Wypij D., Rivkin M.J., DeMaso D.R., Robertson R.L., Dunbar-Masterson C., et al. Adolescents With d-Transposition of the Great Arteries Corrected With the Arterial Switch Procedure. *Circulation*. 2011; 124(12): 1361-9. doi:10.1161/circulationaha.111.026963

38. Magilligan D.J.Jr., Oyama C. Ultrafiltration during cardiopulmonary bypass: laboratory evaluation and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 1984;37(1):33-9. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60706-0.

39. Chen F., You Y., Ding P., Wu K., Mo X. Effects of Balanced Ultrafiltration During Extracorporeal Circulation for Children with Congenital Heart Disease on Postoperative Serum Inflammatory Response. *Fetal and pediatric pathology*. 2019; 1-8. doi:10.1080/15513815.2019.1661050

40. Bierer J., Stanzel R., Henderson M., Sett S., Horne D. Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery Review. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2019; 10(6): 778-788. doi:10.1177/2150135119870176

41. Gholampour Dehaki M., Niknam S., Azarfari R., Bakhshandeh H., Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Artificial Organs*. 2019; 43(2): 167-172. doi:10.1111/aor.13325

42. Lang S.M., Syed M.A., Dziura J., Rocco E., Kirshbom P., Bhandari V., Giuliano J.S. Jr. The Effect of Modified Ultrafiltration on Angiopoietins in Pediatric Cardiothoracic Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014; 98(5): 1699-704. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.053

43. Elayashy M., Madkour M.A., Mahmoud A.A.A., Hosny H., Hussein A., Nabih A., Lofty A., Hamza H.M., Hassan P., Wagih M., Mohamed A.K. Effect of ultrafiltration on extravascular lung water assessed by lung ultrasound in children undergoing cardiac surgery: a randomized prospective study. *BMC Anesthesiology*. 2019; 19(1): 93. doi: 10.1186/s12871-019-0771-1.

44. McNair E.D., McKay W.P., Mondal P.K., Bryce R.D. Transfusion Use and Hemoglobin Levels by Blood Conservation Method Post Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020; S0003-4975(20)30541-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.03.029

45. Hiramatsu T., Zund G., Schermerhorn M.L., Shinóka T., Miura T., Mayer J.E. Jr. Age differences in effects of hypothermic ischemia on endothelial and ventricular function. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995; 60(6 Suppl): S501-S504. doi:10.1016/0003-4975(95)00814-4

46. Cavigelli-Brunner A., Hug M.I., Dave H., Baenziger O., Buerki C., Bettex D., Cannizzaro V., Balmer C. Prevention of Low Cardiac Output Syndrome After Pediatric Cardiac Surgery:

A Double-Blind Randomized Clinical Pilot Study Comparing Dobutamine and Milrinone. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018; 19(7): 619-625. doi:10.1097/PCC.0000000000001533

47. Kotani Y., Tweddell J., Gruber P., Pizarro C., Austin E.H. 3rd, Woods R.K., Gruenwald C., Caldarone C.A. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multiinstitutional survey. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96(3):923-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.052.

48. Kiliç D., Gunaydin S., Kisa U., Sari T., Deveci O., Zorlutuna Y. Clinical efficacy of leukofiltration on cardiopulmonary bypass related inflammatory response: Fact or Foe?. *Inflamm Res*. 2009;58(6):292-297. doi:10.1007/s00011-008-7244-1

49. Alexiou C., Tang A.A., Sheppard S.V., Smith D.C., Gibbs R., Livesey S.A., Monro J.L., Haw M.P. The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;26: 294-300. doi:10.1016/j.ejcts.2004.04.017

50. Bigelow W.G., Lindsay W.K., Harrison R.C., Gordon R.A., Greenwood W.F. Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1950; 161(3): 590-590. doi:10.1152/ajplegacy.1950.161.3.590-s

51. Lewis F.J., Varco R.L., Taufic M. Repair of atrial septal defects in man under direct vision with the aid of hypothermia. *Surgery*. 1954;36(3):538-556.

52. Sealy W.C., Brown I.W. Jr., Young W.G., Smith W.W., Lesage A.M. Hypothermia and extracorporeal circulation for open heart surgery: its simplification with a heat exchanger for rapid cooling and rewarming. *Ann Surg*. 1959;150(4):627-639. doi:10.1097/0000658-195910000-00008

53. Croughwell N., Smith L.R., Quill T., Newman M., Greeley W., Kern F., Joe Lu., Reves J.G. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1992; 103(3): 549-554. doi:10.1016/s0022-5223(19)34997-9

54. Doenst T., Schlensak C., Beyersdorf F. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003; 75(5): 1668-1677. doi:10.1016/s0003-4975(02)04829-4

55. Kaplan M., Karaagac A., Can T., Yilmaz S., Yesilkaya M.I., Olsun A., Aydogan H. Open Heart Surgery at Patient's Own Temperature Without Active Cooling. *Heart Surgery Forum*. 2018; 8; 21(3): E132-E138. doi:10.1532/hcf.1985

56. Schmitt K.R., Fedarava K., Justus G., Redlin M., Böttcher W., Delmo Walter E.M. Hypothermia During Cardiopulmonary Bypass Increases Need for Inotropic Support but Does Not Impact Inflammation in Children Undergoing Surgical Ventricular Septal Defect Closure. *Journal of Artificial Organs*. 2016; 40(5): 470-479. doi:10.1111/aor.12587

57. Le Deist F., Menasché P., Kucharski C., Bel A., Piwnica A., Bloch G. Hypothermia During Cardiopulmonary Bypass Delays but Does Not Prevent Neutrophil- Endothelial Cell Adhesion. *Circulation*. 1995 Nov;92(9):354-8. doi:10.1161/01.cir.92.9.354

58. Stocker C.F., Shekerdemian L.S., Horton S.B., Lee K.J., Eyres R., D'Udekem Y., Brizard C.P. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011; 142(1): 174-80. doi:10.1016/j.jtcvs

59. Xiong Y., Sun Y., Ji B., Liu J., Wang G., Zheng Z. Systematic Review and Meta-Analysis of benefits and risks between normothermia and hypothermia during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia*. 2015; 25(2): 135-42. doi:10.1111/pan.12560

60. Newburger J.W., Jonas R.A., Wernovsky G., Wypij D., Hickey P.R., Kuban K.C., Farrell D.M., Holmes G.L., Helmers S.L., Constantinou J., Carrazana E., Barlow J.K., Walsh A.Z., Lucius K.C., Share J.C., Wessel D.L., Hanley F.L., Mayer J.E., Costaneda A.R., Ware J.H., et al. A Comparison of the Perioperative Neurologic Effects of Hypothermic Circulatory Arrest versus Low-Flow Cardiopulmonary Bypass in Infant Heart Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329(15): 1057-1064. doi: 10.1056/NEJM199310073291501.

61. Merkle F., Boettcher W., Schulz F., Kopitz M., Koster A., Hennig E., Hetzer R. Reduction of microemboli count in the priming fluid of cardiopulmonary bypass circuits. *J Extra Corpor Technol.* 2003;35(2):133-138.

62. Myers G.J., Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Extra-Corporeal Technology.* 2017; 49(3): 174-181.

63. Pereira S.N., Zumba I.B., Batista M.S., Pieve Dd., Santos Ed., Stuermer R., Oliveira G.P., Senger R. Comparison of two technics of cardiopulmonary bypass (conventional and mini CPB) in the trans-and postoperative periods of cardiac surgery. *Regionalization of Brazilian pediatric cardiovascular surgery.* 2015; 30(4): 433-442. doi: 10.5935/1678-9741.20150046.

64. Holmannova D., Kolackova M., Mandak J., Kunes P., Holubcova Z., Holubec T., Krejsek J. Effects of conventional CPB and mini-CPB on neutrophils CD162, CD166 and CD195 expression. *Perfusion.* 2017; 32(2): 141-150. doi: 10.1177/0267659116669586

65. Nguyen B., Luong L., Naase H., Vives M., Jakaj G., Finch J., Boyle J., Mulholland J.W., Kwak J.H., Pyo S., de Luca A., Athanasiou T., Angelini G., Anderson J., Haskard D.O., Evans P.C. Sulforaphane pretreatment prevents systemic inflammation and renal injury in response to cardiopulmonary bypass. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2014; 148(2):690-697.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.048.

66. Ferreira C.A., Vicente W.V., Evora P.R., Rodrigues A.J., Klamt J. G., Carlotti A.P., Carmona F., Manso P.H. Assessment of aprotinin in the reduction of inflammatory systemic response in children undergoing surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010; 25(1): 85-98. doi: 10.1590/s0102-76382010000100018.

67. Kawamura T., Inada K., Nara N., Wakusawa R., Endo

S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Critical Care Medicine.* 1999; 27(3): 545-548. doi:10.1097/00003246-199903000-00033

68. Whitlock R.P., Devereaux P.J., Teoh K.H., Lamy A., Vincent J., Pogue J., Paparella D., Sessler D.I., Karthikeyan G., Villar G.C., Zuo Y., Avezum A., Quantz M., Tagarakis G.I., Phah P.J., Abbasi S.H., Zheng H., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S., SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(10000): 1243-1253. doi:10.1016/S0140-6736(15)00273-1

69. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K.T., Ahlroth T., Puntilla J., Andersson S. et al. High-Dose Methylprednisolone Has No Benefit Over Moderate Dose for the Correction of Tetralogy of Fallot. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016; 102(3): 870-876. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.02.089

70. Dreher M., Glatz A.C., Kennedy A., Rosenthal T., Gaynor J.W. A Single-Center Analysis of Methylprednisolone Use during Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Extra-Corporeal Technology.* 2015;47(3):155-159.

71. Lr Y.-C., Ridefelt P., Wiklund L., Bjerneroth G. Propofol induces a lowering of free cytosolic calcium in myocardial cells. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 1997; 41(5): 633-8. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04756.x

72. Peng X., Li C., Yu W., Liu S., Cong Y., Fan G., Qi S. Propofol Attenuates Hypoxia-Induced Inflammation in BV2 Microglia by Inhibiting Oxidative Stress and NF- $\kappa$ B/Hif-1 $\alpha$  Signaling. *BioMed research international.* 2020; 2020: 8978704. doi: 10.1155/2020/8978704.

73. Fudulu D., Angelini G. Oxidative Stress after Surgery on the Immature Heart. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016; 2016: 1-10. doi:10.1155/2016/1971452

## REFERENCES

- Boehne M., Sasse M., Karch A. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *Journal of cardiac surgery.* 2017;32(2):116-125. doi:10.1111/jocs.12879
- Güvener M., Korun O., Demirtürk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *Journal of cardiac surgery.* 2015;30(1):92-96. doi:10.1111/jocs.12465
- Wang Y., Lin X., Yue H., Kissoon N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an BMC Pediatr. 2019; 8; 19(1): 11. doi:10.1186/s12887-018-1364-8 .
- Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiotomy suction. *Perfusion* 33: 538-545, 2018. doi:10.1177/0267659118766157
- Cerejeira J., Firmino H., Vaz-serra A., Mukaetovladinska E.B. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica.* 2010; 119: 737-54. doi:10.1007/s00401-010-0674-1
- Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Iu., Silachev D.N., Pevzner I.B., Zorova L.D., Zorov D.B. et al. *Anesteziologija i Reanimatologija.* 2014;(3):59-67. (In Russian)
- Harris N.R. Opposing effects of l-NAME on capillary filtration rate in the presence or absence of neutrophils. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* *American Physiological Society;* 1997; 273(6):G1320-G1325. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.1997.273.6.g1320>
- N. Rems L., Viano M., Kasimova M.A., Miklavčič D., Tarek M. The contribution of lipid peroxidation to membrane permeability in electroporation: A molecular dynamics study. *Bioelectrochemistry.* 2019; 125: 46-57. doi:10.1016/j.bioelechem.2018.07.018
- Oyewole A.O., Birch-Machin M.A. Mitochondria-targeted antioxidants. *FASEB J.* 2015;29(12):4766-4771. doi:10.1096/fj.15-275404
- Neuhof C., Neuhof H. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury. *World Journal Cardiology.* 2014; 6(7):638-249 52. doi:10.1096/fj.15-275404
- McDonald C.I., Fraser J.F., Coombs J.S., Fung Y.L. Oxidative stress during extracorporeal circulation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* Oxford University Press (OUP); 2014; 46(6):937-43. doi:10.1093/ejcts/ezt637
- Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., McAuley D.F., Fraser J.F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care.* 2016; 20(1): 387. doi:10.1186/s13054-016-1570-4
- Wang Y.C., Wu H.Y., Luo C.Y., Lin T.W. Cardiopulmonary Bypass Time Predicts Early Postoperative Enterobacteriaceae Bloodstream Infection. *Annals of Cardiothoracic Surgery.* 2019;107(5):1333-1341. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.11.020
- Cochran A.J., Spilg W.G.S., Mackie R.M., Thomas C.E. Postoperative Depression of Tumour-directed Cell-mediated Immunity in Patients with Malignant Disease. *BMJ.* 1972; 4(5832): 67-70. doi:10.1136/bmj.4.5832.67
- Tan H., Bi J., Wang Y., Zhang J. Zuo Z. Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Critical Care Medicine.* 2015; 43(8): 276-86. doi:10.1097/CCM.0000000000001023.
- Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia.* 2017; 124(6): 1777-1782. doi:10.1213/ANE.0000000000001926.
- Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia.* 2012; 109: 29-38. doi:10.1093/bja/aes422
- Luo L., Wang D., Chen M., Li M. Effects of reinfusion of the remaining blood filtered by leukocyte depletion filter on postoperative cellular immune function after cardiopulmonary bypass *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019;31(8):989-993. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.015.

19. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and Risks of Maintaining Normothermia during Cardiopulmonary Bypass in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovascular Therapeutics*. 2009; 29(4): 260–79. doi:10.1111/j.1755-5922.2009.00114.x
20. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215–252. doi:10.1097/0000542-200207000-00030
21. Kirklin J.K., Westaby S., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Chenoweth D.E., Pacifico A.D. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1983; 86(6): 845–857. doi:10.1016/s0022-5223(19)39061-0
22. Craddock P.R., Fehr J., Brigham K.L., Kronenberg R.S., Jacob H.S. Complement and Leukocyte-Mediated Pulmonary Dysfunction in Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 1977; 296(14): 769–774. doi:10.1056/nejm197704072961401
23. Muraki R., Hiraoka A., Nagata K., Nakajima K., Oshita T., Arimichi M., Chikazawa G., Yoshitaka H., Sakaguchi T. Novel method for estimating the total blood volume: the importance of adjustment using the ideal body weight and age for the accurate prediction of haemodilution during cardiopulmonary bypass. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2018; 27(6): 802–807. doi:10.1093/icvts/ivy173
24. Romson J.L., Hook B.G., Kunkel S.L., Abrams G.D., Schork M.A., Lucchesi B.R. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*. 1983; 67(5): 1016–1023. doi:10.1161/01.cir.67.5.1016
25. Galasso G., Schiekofer S., D'Anna C., Gioia G.D., Piccolo R., Niglio T. No-Reflow Phenomenon. *Angiology*. 2013; 65(3): 180–189. doi:10.1177/0003319712474336
26. Aoki M., Jonas R.A., Nomura F., Kawata H., Hickey P.R. Anti-CD18 Attenuates Deleterious Effects of Cardiopulmonary Bypass and Hypothermic Circulatory Arrest in Piglets. *Journal of Cardiac Surgery*. 1995; 10(s4): 407–417. doi:10.1111/j.1540-8191.1995.tb00670.x
27. Seghaye M.-C., Duchateau J., Grabitz R.G., Nitsch G., Marcus C., Messmer B.J., Götz von Bernuth. Complement, leukocytes, and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1994; 108(1): 29–36. doi:10.1016/s0022-5223(94)70214-4
28. Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Journal of Artificial Organs*. 2014; 38(1): 11–18. doi:10.1111/aor.12195
29. Cavaillon J.-M., Adib-Conquy M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(01): 36–47. doi:10.1160/th08-07-0421
30. Yu X., Chen M., Liu X., Chen Y., Hao Z., Zhang H., Wang W. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 64. doi:10.1186/s12879-020-4769-6
31. Ricci Z., Benegni S., Garisto C., Favia I., Haiberger R., Chiara L.D. Endotoxin Activity in Neonates Undergoing Cardiac Surgery: Cohort Study. *World Journal Pediatric Congenital Heart Surgery*. 2018; 9(1): 60–67. doi:10.1177/2150135117738005
32. Crossman D.C., Carr D.P., Tuddenham E.G., Pearson J.D., McVey J.H. The regulation of tissue factor mRNA in human endothelial cells in response to endotoxin or phorbol ester. *J Biol Chem*. 1990;265(17):9782–9787.
33. Taggart D.P., Sundaram S., McCartney C., Bowman A., McIntyre H., Courtney J.M., Wheatley D. J. Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: A randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1994; 57(2): 376–382. doi:10.1016/0003-4975(94)91000-6
34. Fiddian-Green R.G. Gut mucosal ischemia during cardiac surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1990; 2(4): 389–399.
35. Yuan S.M. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatrics and Neonatology*. 2019; 60(1): 3–11. doi:10.1016/j.pedneo.2018.03.007
36. Boehne M., Sasse M., Karch A., Dziuba F., Horke A., Kausen T., Mikolajczyk R., Beerbaum P., Jack T. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *Journal of Cardiac Surgery*. 2017;32(2):116–125. doi: 10.1111/jocs.12879.
37. Bellinger D.C., Wypij D., Rivkin M.J., DeMaso D.R., Robertson R.L., Dunbar-Masterson C., et al. Adolescents With d-Transposition of the Great Arteries Corrected With the Arterial Switch Procedure. *Circulation*. 2011; 124(12): 1361–9. doi:10.1161/circulationaha.111.026963
38. Magilligan D.J.Jr., Oyama C. Ultrafiltration during cardiopulmonary bypass: laboratory evaluation and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 1984;37(1):33–9. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60706-0.
39. Chen F., You Y., Ding P., Wu K., Mo X. Effects of Balanced Ultrafiltration During Extracorporeal Circulation for Children with Congenital Heart Disease on Postoperative Serum Inflammatory Response. *Fetal and pediatric pathology*. 2019; 1–8. doi:10.1080/15513815.2019.1661050
40. Bierer J., Stanzel R., Henderson M., Sett S., Horne D. Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery Review. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2019; 10(6): 778–788. doi:10.1177/2150135119870176
41. Gholampour Dehaki M., Niknam S., Azarfarin R., Bakhshandeh H., Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Artificial Organs*. 2019; 43(2): 167–172. doi:10.1111/aor.13325
42. Lang S.M., Syed M.A., Dziura J., Rocco E., Kirshbom P., Bhandari V., Giuliano J.S. Jr. The Effect of Modified Ultrafiltration on Angiotensin II in Pediatric Cardiothoracic Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014; 98(5): 1699–704. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.053
43. Elayashy M., Madkour M.A., Mahmoud A.A.A., Hosny H., Hussein A., Nabih A., Lofty A., Hamza H.M., Hassan P., Wagih M., Mohamed A.K. Effect of ultrafiltration on extravascular lung water assessed by lung ultrasound in children undergoing cardiac surgery: a randomized prospective study. *BMC Anesthesiology*. 2019; 19(1): 93. doi: 10.1186/s12871-019-0771-1.
44. McNair E.D., McKay W.P., Mondal P.K., Bryce R.D. Transfusion Use and Hemoglobin Levels by Blood Conservation Method Post Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020; S0003-4975(20)30541-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.03.029
45. Hiramatsu T., Zund G., Schermerhorn M.L., Shinóka T., Miura T., Mayer J.E. Jr. Age differences in effects of hypothermic ischemia on endothelial and ventricular function. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995; 60(6 Suppl): S501–S504. doi:10.1016/0003-4975(95)00814-4
46. Cavigelli-Brunner A., Hug M.I., Dave H., Baenziger O., Buerki C., Bettex D., Cannizzaro V., Balmer C. Prevention of Low Cardiac Output Syndrome After Pediatric Cardiac Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Pilot Study Comparing Dobutamine and Milrinone. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018; 19(7): 619–625. doi:10.1097/PCC.0000000000001533
47. Kotani Y., Tweddell J., Gruber P., Pizarro C., Austin E.H. 3rd, Woods R.K., Gruenwald C., Caldaroni C.A. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multiinstitutional survey. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96(3):923–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.052.
48. Kiliç D., Gunaydin S., Kisa U., Sari T., Deveci O., Zorlutuna Y. Clinical efficacy of leukofiltration on cardiopulmonary bypass related inflammatory response: Fact or Foe?. *Inflamm Res*. 2009;58(6):292–297. doi:10.1007/s00011-008-7244-1
49. Alexiou C., Tang A.A., Sheppard S.V., Smith D.C., Gibbs R., Livesey S.A., Monro J.L., Haw M.P. The effect of leucodepletion on leukocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;26: 294–300. doi:10.1016/j.ejcts.2004.04.017
50. Bigelow W.G., Lindsay W.K., Harrison R.C., Gordon R.A., Greenwood W.F. Oxygen transport and utilization in dogs at low

- body temperatures. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1950; 161(3): 590–590. doi:10.1152/ajplegacy.1950.161.3.590-s
51. Lewis F.J., Varco R.L., Taufic M. Repair of atrial septal defects in man under direct vision with the aid of hypothermia. *Surgery*. 1954;36(3):538-556.
52. Sealy W.C., Brown I.W. Jr., Young W.G., Smith W.W., Lesage A.M. Hypothermia and extracorporeal circulation for open heart surgery: its simplification with a heat exchanger for rapid cooling and rewarming. *Ann Surg*. 1959;150(4):627-639. doi:10.1097/00000658-195910000-00008
53. Croughwell N., Smith L.R., Quill T., Newman M., Greeley W., Kern F., Joe Lu., Reves J.G. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1992; 103(3): 549–554. doi:10.1016/s0022-5223(19)34997-9
54. Doenst T., Schlensak C., Beyersdorf F. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003; 75(5): 1668–1677. doi:10.1016/s0003-4975(02)04829-4
55. Kaplan M., Karaagac A., Can T., Yilmaz S., Yesilkaya M.I., Olsun A., Aydogan H. Open Heart Surgery at Patient's Own Temperature Without Active Cooling. *Heart Surgery Forum*. 2018; 8; 21(3): E132-E138. doi:10.1532/hfs.1985
56. Schmitt K.R., Fedarava K., Justus G., Redlin M., Böttcher W., Delmo Walter E.M. Hypothermia During Cardiopulmonary Bypass Increases Need for Inotropic Support but Does Not Impact Inflammation in Children Undergoing Surgical Ventricular Septal Defect Closure. *Journal of Artificial Organs*. 2016; 40(5): 470–479. doi:10.1111/aor.12587
57. Le Deist F., Menasché P., Kucharski C., Bel A., Piwnica A., Bloch G. Hypothermia During Cardiopulmonary Bypass Delays but Does Not Prevent Neutrophil– Endothelial Cell Adhesion. *Circulation*. 1995 Nov;92(9):354–8. doi:10.1161/01.cir.92.9.354
58. Stocker C.F., Shekerdeman L.S., Horton S.B., Lee K.J., Eyres R., D'Udekem Y., Brizard C.P. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011; 142(1): 174–80. doi:10.1016/j.jtcvs
59. Xiong Y., Sun Y., Ji B., Liu J., Wang G., Zheng Z. Systematic Review and Meta-Analysis of benefits and risks between normothermia and hypothermia during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia*. 2015; 25(2): 135–42. doi:10.1111/pan.12560
60. Newburger J.W., Jonas R.A., Wernovsky G., Wypij D., Hickey P.R., Kuban K.C., Farrell D.M., Holmes G.L., Helmers S.L., Constantinou J., Carrazana E., Barlow J.K., Walsh A.Z., Lucius K.C., Share J.C., Wessel D.L., Hanley F.L., Mayer J.E., Costaneda A.R., Ware J.H., et al. A Comparison of the Perioperative Neurologic Effects of Hypothermic Circulatory Arrest versus Low-Flow Cardiopulmonary Bypass in Infant Heart Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329(15): 1057–1064. doi: 10.1056/NEJM199310073291501.
61. Merkle F., Boettcher W., Schulz F., Kopitz M., Koster A., Hennig E., Hetzer R. Reduction of microemboli count in the priming fluid of cardiopulmonary bypass circuits. *J Extra Corpor Technol*. 2003;35(2):133-138.
62. Myers G.J., Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Extra-Corporeal Technology*. 2017; 49(3): 174–181.
63. Pereira S.N., Zumba I.B., Batista M.S., Pieve Dd., Santos Ed., Stuermer R., Oliveira G.P., Senger R. Comparison of two techniques of cardiopulmonary bypass (conventional and mini CPB) in the trans-and postoperative periods of cardiac surgery. *Regionalization of Brazilian pediatric cardiovascular surgery*. 2015; 30(4): 433–442. doi: 10.5935/1678-9741.20150046.
64. Holmannova D., Kolackova M., Mandak J., Kunes P., Holubcova Z., Holubec T., Krejssek J. Effects of conventional CPB and mini-CPB on neutrophils CD162, CD166 and CD195 expression. *Perfusion*. 2017; 32(2): 141–150. doi: 10.1177/0267659116669586
65. Nguyen B., Luong L., Naase H., Vives M., Jakaj G., Finch J., Boyle J., Mulholland J.W., Kwak J.H., Pyo S., de Luca A., Athanasiou T., Angelini G., Anderson J., Haskard D.O., Evans P.C. Sulforaphane pretreatment prevents systemic inflammation and renal injury in response to cardiopulmonary bypass. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014; 148(2):690-697.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.048.
66. Ferreira C.A., Vicente W.V., Evora P.R., Rodrigues A.J., Klamt J. G., Carlotti A.P., Carmona F., Manso P.H. Assessment of aprotinin in the reduction of inflammatory systemic response in children undergoing surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010; 25(1): 85–98. doi: 10.1590/s0102-76382010000100018.
67. Kawamura T., Inada K., Nara N., Wakusawa R., Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Critical Care Medicine*. 1999; 27(3): 545–548. doi:10.1097/00003246-199903000-00033
68. Whitlock R.P., Devereaux P.J., Teoh K.H., Lamy A., Vincent J., Pogue J., Paparella D., Sessler D.I., Karthikeyan G., Villar G.C., Zuo Y., Avezum A., Quantz M., Tagarakis G.I., Phah P.J., Abbasi S.H., Zheng H., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S., SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(10000): 1243–1253. doi:10.1016/S0140-6736(15)00273-1
69. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K.T., Ahlroth T., Puntilla J., Andersson S. et al. High-Dose Methylprednisolone Has No Benefit Over Moderate Dose for the Correction of Tetralogy of Fallot. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016; 102(3): 870–876. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.02.089
70. Dreher M., Glatz A.C., Kennedy A., Rosenthal T., Gaynor J.W. A Single-Center Analysis of Methylprednisolone Use during Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Extra-Corporeal Technology*. 2015;47(3):155-159.
71. Li Y.-C., Ridefelt P., Wiklund L., Bjerneroth G. Propofol induces a lowering of free cytosolic calcium in myocardial cells. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997; 41(5): 633–8. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04756.x
72. Peng X., Li C., Yu W., Liu S., Cong Y., Fan G., Qi S. Propofol Attenuates Hypoxia-Induced Inflammation in BV2 Microglia by Inhibiting Oxidative Stress and NF-κB/Hif-1α Signaling. *BioMed research international*. 2020; 2020: 8978704. doi: 10.1155/2020/8978704.
73. Fudulu D., Angelini G. Oxidative Stress after Surgery on the Immature Heart. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: 1–10. doi:10.1155/2016/1971452

**Для цитирования:** 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

**To cite:** 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