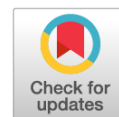


DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1947>

EDN: BLYWQD



Инфузия кетамина в субанестетических дозах с целью нейропротекции в послеоперационном периоде кардиохирургических операций у детей: проспективное рандомизированное исследование

А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев, А.А. Михайлова, А.В. Сеницкая

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Дети с врожденными пороками сердца подвержены высокому риску церебральных повреждений в послеоперационном периоде из-за своих анатомо-физиологических особенностей и широкого набора факторов кардиохирургических операций, негативных для головного мозга. Кетамин, обладающий нейропротективными свойствами, может снизить эти риски, но его оптимальные дозы и эффективность у детей требуют дальнейшего изучения.

Цель. Оценить эффект субанестетических доз кетамина в послеоперационном периоде на головной мозг у пациентов детского возраста после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения.

Методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 91 пациента (возраст 1–60 мес.), разделенных на контрольную группу и три исследуемые группы, получавшие кетамин в дозах 0,1, 0,2 и 0,3 мг/(кг×ч) соответственно в течение 16 ч после операции. Оценивали сывороточные маркеры повреждения мозга (S-100-β, NSE, GFAP, окклюдин, клаудин-1), послеоперационный делирий (шкала CAPD) и побочные эффекты.

Результаты. Группы не различались по интра- и послеоперационным параметрам. Через 16 ч после операции уровни S-100-β и NSE были значимо ниже в исследуемых группах 2 и 3. Баллы по шкале CAPD также были статистически ниже во всех группах с инфузией кетамина.

Заключение. В группе пациентов с инфузией кетамина в дозах 0,2–0,3 мг/(кг×ч) у детей после кардиохирургических операций зарегистрирован более низкий уровень маркеров повреждения мозга S-100-β и NSE, а также меньшая выраженность послеоперационного делирия. Оптимальная доза кетамина требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца; кардиохирургия; кетамин; нейропротекция; невровазкулярная единица; дети.

Как цитировать

Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Михайлова А.А., Сеницкая А.В. Инфузия кетамина в субанестетических дозах с целью нейропротекции в послеоперационном периоде кардиохирургических операций у детей: проспективное рандомизированное исследование // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2025. Т. 15, № 4. С. 469–482. DOI: 10.17816/psaic1947 EDN: BLYWQD

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1947>

EDN: BLYWQD

Subanesthetic Doses of Ketamine Infusion for Neuroprotection in the Postoperative Period of Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Study

Artem A. Ivkin, Evgeny V. Grigoriev, Alena A. Mikhailova, Anna V. Sinitskaya

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Children with congenital heart disease are at high risk of cerebral injury in the postoperative period owing to age-related anatomical and physiological characteristics and a wide range of cardiac surgery-related factors detrimental to the brain. With its neuroprotective properties, ketamine may reduce these risks. However, its optimal dosing and effectiveness in pediatric patients require further investigation.

AIM: This study aimed to evaluate the effect of subanesthetic doses of ketamine on the brain in pediatric patients during the postoperative period after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

METHODS: A prospective randomized study included 91 patients (aged 1–60 months). Patients were divided into a control group and three intervention groups receiving ketamine at 0.1, 0.2, or 0.3 mg/(kg·h), respectively, for 16 hours after surgery. Serum biomarkers of brain injury (S-100 β , NSE, GFAP, occludin, and claudin-1), postoperative delirium (assessed using the CAPD scale), and adverse effects were evaluated.

RESULTS: No differences in intraoperative or postoperative parameters were observed between groups. At 16 hours after surgery, S-100 β and NSE levels were significantly lower in intervention groups 2 and 3. CAPD scores were also statistically lower in all ketamine infusion groups.

CONCLUSION: In pediatric patients undergoing cardiac surgery, ketamine infusion at doses of 0.2–0.3 mg/(kg·h) resulted in lower levels of brain injury biomarkers S-100 β and NSE, as well as reduced severity of postoperative delirium. The optimal ketamine dose requires further clarification in future studies.

Keywords: congenital heart defects; cardiac surgery; ketamine; neuroprotection; neurovascular unit; children.

To cite this article

Ivkin AA, Grigoriev EV, Mikhailova AA, Sinitskaya AV. Subanesthetic Doses of Ketamine Infusion for Neuroprotection in the Postoperative Period of Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Study. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2025;15(4):469–482. DOI: 10.17816/psaic1947 EDN: BLYWQD

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1947>

EDN: BLYWQD

亚麻醉剂量氯胺酮持续输注用于儿童心脏外科术后神经保护：一项前瞻性随机研究

Artem A. Ivkin, Evgeny V. Grigoriev, Alena A. Mikhailova, Anna V. Sinitskaya

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

摘要

论证。由于其解剖生理特点以及心脏外科手术过程中存在的多种对脑组织不利的因素，先天性心脏病患儿在术后阶段面临较高的脑损伤风险。氯胺酮具有神经保护特性，可能降低上述风险，但其在儿童中的最佳剂量及疗效仍需进一步研究。

目的。评估在体外循环条件下接受心脏外科手术的儿童患者中，术后应用亚麻醉剂量氯胺酮对脑组织的影响。

方法。开展一项前瞻性随机研究，共纳入91例患者（年龄1-60个月），分为对照组和3个研究组。研究组在术后连续16 h静脉输注氯胺酮，剂量分别为0.1、0.2和0.3 mg/(kg·h)。评估血清脑损伤标志物（S-100-β、NSE、GFAP、Occludin、Claudin-1）、术后谵妄情况（CAPD量表）及不良反应。

结果。各组在术中及术后参数方面未见差异。术后16 h，研究组2和研究组3的S-100-β和NSE水平呈显著降低。所有接受氯胺酮输注的研究组CAPD评分亦降低。

结论。在接受心脏外科手术的儿童患者中，术后持续输注氯胺酮剂量为0.2-0.3 mg/(kg·h)与较低的脑损伤标志物S-100-β和NSE水平及较轻的术后谵妄程度相关。氯胺酮的最佳剂量仍需在后继研究中进一步明确。

关键词：先天性心脏病；心脏外科；氯胺酮；神经保护；神经血管单元；儿童。

引用本文

Ivkin AA, Grigoriev EV, Mikhailova AA, Sinitskaya AV. 亚麻醉剂量氯胺酮持续输注用于儿童心脏外科术后神经保护：一项前瞻性随机研究. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2025;15(4):469-482. DOI: 10.17816/psaic1947 EDN: BLYWQD

收到: 08.08.2025

接受: 26.11.2025

发布日期: 26.12.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Мозг ребенка, особенно в первые годы жизни, находится в критической фазе активного развития, что делает его чрезвычайно чувствительным к ишемическим, воспалительным и эксайтотоксическим повреждениям. В отличие от взрослых, у детей происходят интенсивный нейрогенез, миграция нейронов, формирование синаптических связей и миелинизация, которые требуют стабильного энергетического обмена и адекватной перфузии. Ключевой особенностью является высокая плотность NMDA-рецепторов, что увеличивает риск эксайтотоксичности при ишемии. Кроме того, у детей до 2 лет не полностью сформирован гематоэнцефалический барьер, а механизмы ауторегуляции мозгового кровотока остаются незрелыми, что повышает риск развития отека мозга и его вторичных повреждений [1–3]. Особую группу риска составляют пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС), у которых хроническая гипоксемия еще до операции по коррекции ВПС приводит к задержке созревания мозга, уменьшению объема белого вещества и нарушению нейрокогнитивного развития. МРТ-исследования демонстрируют, что у таких детей уже в предоперационном периоде отмечаются структурные изменения в гиппокампе, базальных ганглиях и коре больших полушарий. Эти изменения коррелируют с когнитивным дефицитом, проявляющимся в виде снижения памяти, внимания и исполнительных функций, что подтверждается нейропсихологическими тестами. По данным последних исследований, даже в случае успешной коррекции ВПС когнитивные способности

оперированных детей во многих случаях снижены, причем также и в отдаленном периоде [2, 4, 5].

Кардиохирургические операции, особенно проводимые с искусственным кровообращением (ИК), у детей сопровождаются множественными патогенными воздействиями на мозг. Основными механизмами повреждения являются: нарушение перфузии и оксигенации головного мозга, микроэмболия, нарушения температурного режима, системное воспаление (вследствие травматизации тканей и контакта крови с экстракорпоральным контуром), которое повреждает компоненты нейроваскулярной единицы как само по себе, так и потенцируя нейровоспаление, а также оксидативный стресс, то есть реперфузионное повреждение после восстановления кровотока, которое приводит к избыточному образованию активных форм кислорода и апоптозу нейронов [5–10]. Таким образом, деструкция нейроваскулярной единицы (НВЕ) происходит двумя путями — напрямую и опосредованно, через системное воспаление (рис. 1).

Кроме того, добавляются факторы неадекватной интра- и послеоперационной аналгезии и факторов пребывания в реанимации (шум, свет, нарушение циркадных ритмов), что усиливает тревожность, дезориентацию и психоэмоциональное напряжение. Клинически, в ближайшей и долгосрочной перспективе, это проявляется в виде послеоперационных когнитивных нарушений, которые слабо изучены ввиду отсутствия валидированных диагностических шкал для всех возрастных групп и сложности их применения. Проявлением повреждения НВЕ также выступает послеоперационный делирий (ПОД), который выявляется у детей при кардиохирургических операциях



Рис. 1. Схема механизмов повреждения нейроваскулярной единицы и нейропротективного действия кетамина.

Fig. 1. Schematic representation of mechanisms of neurovascular unit injury and the neuroprotective effects of ketamine.

с частотой до 80% в зависимости от типа порока [11–13]. Наша исследовательская группа провела исследование, которое показало частоту развития делирия после коррекции септальных дефектов в условиях ИК 22,5 % [14].

Кандидатным нейропротектором у такой группы пациентов, способным снизить выраженность церебрального повреждения, мог бы стать известный анестетик с особым механизмом действия в виде диссоциативной анестезии через воздействие на NMDA-рецепторы головного мозга [15]. В анестетических дозировках кетамин вызывает множество психомиметических эффектов: головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, галлюцинации, дезориентацию, психомоторное возбуждение. Однако экспериментальные и клинические исследования показывают, что в сниженных дозах кетамин может оказывать нейропротекторное действие без побочных эффектов. Механизмов такого действия несколько [16]:

- блокада NMDA-рецепторов и, соответственно, эксайтоксичности, вызванной глутаматом. При ишемии и нейровоспалении избыточное высвобождение глутамата приводит к избыточной активации NMDA-рецепторов, массивному входу кальция в клетки и их гибели;
- увеличение экспрессии нейротрофического фактора роста мозга, способствующего выживанию нейронов и синаптической пластичности;
- подавление апоптоза нейронов через активацию протеинкиназы B и ингибирование киназы гликогенсинтазы-3 бета (GSK-3 β);
- анальгетический эффект за счет действия на чувствительные волокна типа A в спинном мозге;
- редуцирующее действие на системное воспаление, включая модуляцию цитокинового каскада, например снижение содержания интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли-альфа (хотя данный эффект еще слабо изучен).

Несмотря на перспективность применения кетамина, его клиническое использование в педиатрической кардиохирургии остается ограниченным из-за недостатка рандомизированных контролируемых исследований. Особую сложность представляет определение оптимальной дозировки, обеспечивающей нейропротекцию без побочных эффектов. В ряде работ, в том числе в нашем предыдущем исследовании [17], показано, что применение кетамина в субанестетических дозах (0,1–0,5 мг/(кг \times ч)) может улучшать неврологические исходы, но требует дальнейшей верификации. Таким образом, клинические исследования нейропротективных свойств кетамина у детей остаются ограниченными, а оптимальные дозы и схемы применения требуют дальнейшей разработки.

Цель исследования

Оценить эффект субанестетических доз кетамина в послеоперационном периоде на головной мозг у пациентов детского возраста после кардиохирургических операций в условиях ИК.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное рандомизированное открытое неконтролируемое пилотное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово) с мая 2022 г. по июнь 2025 г. и продолжается по настоящее время в соответствии с действующими нормами и правилами проведения клинических исследований, в том числе действующей редакцией (2013) Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критерии соответствия

Критерии включения: планируемое хирургическое вмешательство по коррекции ВПС (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки) в условиях ИК, наличие информированного согласия об участии в исследовании, подписанного законным представителем ребенка, возраст ребенка от 1 до 60 мес.; масса тела от 3,5 до 20 кг.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия, гипотермический режим ИК, наличие иных ВПС, кроме дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки, а также их сочетание, установленный электрокардиостимулятор, нестабильность гемодинамики, требующая предоперационной медикаментозной или аппаратной коррекции, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или в периоперационном периоде, аутоиммунные и онкологические заболевания, хирургические осложнения в послеоперационном периоде.

Описание критериев соответствия

Данные критерии по массе тела, возрасту и типу ВПС пациентов выбраны для создания однородности выборки и минимизации искажений данных исследования особенностями гемодинамики пациента.

Подбор участников в группы

Пациенты, соответствующие критериям включения, были распределены методом запечатанных конвертов в четыре группы: контрольную (КГ) и три исследуемые (ИГ-1, ИГ-2, ИГ-3).

Описание вмешательства

В ИГ-1, ИГ-2 и ИГ-3 проводилась непрерывная инфузия кетамина в дозах 0,1, 0,2 и 0,3 мг/(кг \times ч) соответственно через центральный венозный катетер в течение 16 ч. Инфузию кетамина начинали не позднее чем через 5 мин после поступления пациента в отделение реанимации. Необходимая доза кетамина смешивалась с 0,9% раствором натрия хлорида и вводилась пациенту через инфузomat. Пациенты КГ не получали кетамин.

Анестезиологическое обеспечение

Все пациенты получали стандартизированное анестезиологическое обеспечение. При поступлении ребенка в операционную выполняли катетеризацию периферической вены с применением комбинации местного обезболивания и ингаляционной седации севофлураном. Для вводного наркоза внутривенно вводили пропофол (в дозе 2–3 мг/кг) и фентанил (в дозе 5 мкг/кг). Поддержание анестезии обеспечивали непрерывной инфузией пропофола (2–4 мг/(кг×ч)) и фентанила (5 мкг/(кг×ч)), а также ингаляцией севофлурана (1,0–1,5 МАК).

Характеристика искусственного кровообращения

В работе применяли аппарат ИК HL 20 (Maquet, Германия). Для оксигенации крови использовали мембранные оксигенаторы различных производителей: Baby Fx-05 (Terumo, Япония), Dideco D101 (Sorin, Италия) и QUADROX-i Pediatric (Maquet, Германия). Выбор конкретной модели определялся расчетной скоростью перфузии при ИК. Стартовый объем заполнения контура составлял 300–500 мл, включая маннитол, бикарбонат натрия и гепарин в расчетных дозах. В качестве коллоидного компонента применяли 10% раствор альбумина (1 г/кг массы тела), кристаллоидного — полиионный раствор. В качестве эритроцитсодержащего компонента донорской крови во всех случаях была использована эритроцитная взвесь лейкоцедурированная. Перфузию осуществляли с индексом 2,5–3,0 л/(мин×м²) в нормотермическом режиме (37°C по назофарингеальному датчику) без пульсации. С целью кардиоплегии применяли охлажденный кардиоплегический препарат для перфузий в дозировке 50 мл/кг, экспозиция — не менее 8 мин. Во время ИК проводили ультрафильтрацию с процедурой модифицированной ультрафильтрации после окончания ИК, и после которой проводили вакуумную ультрафильтрацию остаточного перфузата в кардиотоме, согласно нашей запатентованной методике с дальнейшим введением пациенту концентрированного перфузата [18].

Исходы исследования

Используемые биомаркеры

В качестве индикаторов повреждения нейроваскулярного комплекса исследовали сывороточные биомаркеры: белок S100-β (SEA567Hu), нейрон-специфическая енолаза (NSE) (SEA537Hu), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) (SEA068Hu), окклюдин-5 (SEC228Hu), клаудин-1 (SEC388Hu) (Cloud-Clone Corp., Китай) [19–21] с использованием анализатора Titramax-1000 (Heidolph Instruments GmbH & Co, Германия). Отбор проб крови для анализа проводили в трех временных точках: перед началом хирургического вмешательства после катетеризации центральной вены, в течение 5 мин после завершения ИК и через 16 ч после операции. Забор крови осуществляли через центральный венозный катетер, расположенный во внутренней яремной вене.

Оценка послеоперационного делирия

Для объективизации наличия и степени выраженности послеоперационного делирия как маркера функционального состояния нейроваскулярной единицы применяли стандартизированную шкалу The Cornell Assessment for Pediatric Delirium (CAPD) [21], валидированную для соответствующей возрастной группы. Согласно критериям шкалы, значение ≥9 баллов расценивали как диагностически значимое для подтверждения наличия делирия. Проведение тестирования осуществляли в раннем послеоперационном периоде (первые 24 ч) в условиях отделения анестезиологии и реанимации. Во избежание ложноположительных результатов оценку выполняли не ранее чем через 2 ч после экстубации пациента. Предварительно уровень сознания пациентов оценивали по шкале Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). При показателях –4 и –5 тестирование откладывали до восстановления уровня сознания (≥–3), что позволяло минимизировать влияние остаточных эффектов анестезии [22]. Дополнительным условием являлось исключение болевого синдрома, способного исказить результаты оценки по CAPD. Для скрининга боли использовали валидированные шкалы:

- Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) — для пациентов младше 1 года [23];
- FLACC — для детей в возрасте 1–3 лет [21].

Пороговым значением, свидетельствующим о наличии болевого синдрома, считали показатель >3 баллов. В случае выявления боли проводили коррекцию анальгетической терапии с последующим повторным тестированием. Окончательную оценку делирия выполняли только при подтвержденном отсутствии болевых ощущений у пациента.

Методы регистрации исходов

Для контроля баланса между доставкой и потреблением кислорода тканями проводили мониторинг кислотно-основного состояния (КОС) крови (анализ проводился на КОС-анализаторе ABL800 FLEX, Radiometer, Дания), оценивали уровень лактата и сатурацию венозной крови. Также фиксировали показатели пульсоксиметрии и церебральной оксиметрии (NIRS, Nihon Kohden, Япония). Содержание гемоглобина крови контролировали также по анализу КОС крови, билирубина, мочевины и креатинина — по биохимическому анализу крови.

Статистические процедуры

Запланированный размер выборки

Анализ объема выборки был проведен по формуле $n=(t^2 \times P \times Q) / \Delta^2$, где t — критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости, в данном исследовании — 0,05; Δ — предельно допустимая ошибка (%); P — доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (%); Q — доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (100– P). Согласно расчету, мощность выборки должна была составить

246 пациентов, но с учетом возможного исключения пациентов из исследования расчетная выборка была увеличена на 10% и составила 271 пациент. На момент проведения исследования требуемый объем выборки не достигнут, в связи с чем данная работа носит пилотный характер.

Статистические методы

Обработку статистических данных выполняли с использованием программного обеспечения BioStat Pro версии 5.9.8 (Analystsoft, США). В связи с тем что большинство результатов не соответствовали нормальному распределению (по критерию Шапиро–Уилка, $p < 0,05$), применяли непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены в форме медианы и первого и третьего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Для сравнения качественных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$. Для выявления значимых отличий

в нескольких независимых группах применяли критерий Краскела–Уоллеса. Для попарного сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

Последовательность формирования выборки приведена на рис. 2.

Характеристики выборки

Согласно критериям включения и исключения был набран 91 пациент в 4 группах с массой тела от 3,7 до 19,5 кг. Группы статистически значимо не различались между собой по возрасту, массе тела, росту и типу порока сердца. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

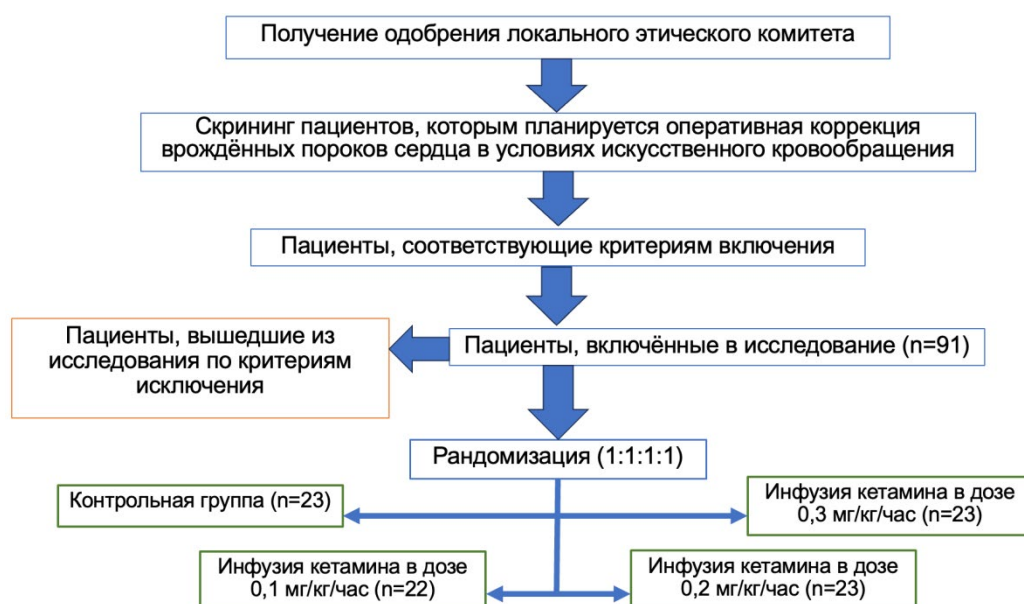


Рис. 2. Последовательность формирования выборки исследования.

Fig. 2. Study cohort selection flowchart.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Признак	КГ (n=23)	ИГ-1 (n=22)	ИГ-2 (n=23)	ИГ-3 (n=23)	p
Мужской пол, n	9	7	8	11	0,5642
Женский пол, n	14	15	15	12	
Возраст, мес. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	13,0 [8,0; 21,0]	11,0 [7,8; 15,3]	13,5 [11,0; 24,8]	11,0 [9,0; 13,0]	0,3736
Масса тела, кг. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	9,4 [8,0; 12,0]	9,0 [6,4; 10,8]	8,75 [7,6; 10,5]	8,31 [5,41; 9,84]	0,8291
Рост, см (Me [Q ₁ ; Q ₃])	73,0 [64,0; 81,0]	72,0 [66,8; 80,0]	72,5 [62,0; 75,8]	72,5 [62,0; 76,3]	0,2942
Диагнозы:					
дефект межпредсердной перегородки, n	12	14	13	11	0,8873
дефект межжелудочковой перегородки, n	10	8	10	12	

Примечание. В данной таблице указан уровень значимости различий показателей, рассчитанный с помощью критерия Краскела–Уоллеса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. КГ — контрольная группа; ИГ — исследовательская группа.

Таблица 2. Характеристика факторов интраоперационного периода

Table 2. Intraoperative factors

Признак	КГ (n=23)	ИГ-1 (n=22)	ИГ-2 (n=23)	ИГ-3 (n=23)	p
Хирургический доступ: срединная стернотомия, n	14	12	13	14	0,9106
боковой доступ, n	9	10	10	9	
Длительность ИК, мин (Me [Q ₁ ; Q ₃])	45 [35; 59,75]	48 [37; 55]	49 [39,5; 63,5]	45 [35,0; 56,3]	0,9845
Длительность пережатия аорты, мин (Me [Q ₁ ; Q ₃])	29 [25; 33]	28 [25; 37]	29,5 [23,0; 43,8]	28,5 [22,8; 32,8]	0,9681
Лабораторные показатели					
Гемоглобин до операции, г/л (Me [Q ₁ ; Q ₃])	115 [110; 122]	113 [105; 116]	113 [109; 118]	111 [109; 122]	0,8690
Гемоглобин во время ИК операции, г/л (Me [Q ₁ ; Q ₃])	88 [83; 89]	94 [84; 98]	89 [85; 96]	86 [83; 92]	0,5931
Гемоглобин в конце операции, г/л (Me [Q ₁ ; Q ₃])	111 [104; 125]	123 [106; 136]	113 [102; 123]	113 [106; 125]	0,3485
Сатурация венозной крови во время ИК, % (Me [Q ₁ ; Q ₃])	70 [65; 73]	72,5 [69; 85]	66 [62; 73]	70 [65; 73]	0,5779
Сатурация венозной крови в конце операции, % (Me [Q ₁ ; Q ₃])	77 [70; 82]	73 [69; 85]	75 [70; 78]	77 [71; 82]	0,8117
Лактат крови во время ИК, ммоль/л (Me [Q ₁ ; Q ₃])	1,45 [1,23; 1,8]	1,5 [1,2; 1,8]	1,45 [1,3; 1,6]	1,5 [1,2; 1,8]	0,9960
Лактат крови в конце операции, ммоль/л (Me [Q ₁ ; Q ₃])	1,3 [1,13; 1,68]	1,3 [1,10; 1,50]	1,20 [1,10; 1,30]	1,3 [1,1; 1,5]	0,8165
Показатели мониторинга					
Показатели NIRS перед операцией, % (Me [Q ₁ ; Q ₃])	75 [72; 77,75]	74 [72; 79]	73 [71; 79]	74 [71; 75]	0,6740
Показатели NIRS во время ИК, % (Me [Q ₁ ; Q ₃])	77,5 [72; 86,5]	77 [74; 85]	78,5 [76,3; 79]	78 [75; 84]	0,9981
Показатели NIRS в конце операции, % (Me [Q ₁ ; Q ₃])	75 [71; 77]	78 [71; 78]	77 [74,25; 77,75]	75 [71; 77]	0,9040
Инотропные препараты					
Пациенты с применением инотропных препаратов, n	11	10	12	11	0,9758

Примечание. В таблице указан уровень значимости различий показателей, рассчитанный с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. КГ — контрольная группа; ИГ — исследовательская группа; ИК — искусственное кровообращение.

Основные результаты исследования

Было проанализировано множество факторов интраоперационного периода (табл. 2) и показано, что группы не отличались между собой по виду хирургического доступа, продолжительности ИК и пережатия аорты, по показателям доставки и потребления кислорода (содержание гемоглобина, сатурация венозной крови, содержание лактата крови и показателям церебральной оксиметрии (NIRS)), а также по частоте применения симпатомиметической поддержки в виде инфузии эпинефрина в дозе 0,05–0,1 мкг/(кг×мин).

В послеоперационном периоде были подвергнуты исследованию параметры, представленные в табл. 3. По всем показателям пациенты в группах статистически значимо не различались.

Для выявления клинических признаков церебрального повреждения пациенты были протестированы по шкале оценки ПОД – CAPD. В КГ делирий выявлен у 6 пациентов (26%), в ИГ-1 — у 4 пациентов (18%), в ИГ-2 — у 3 (13%) и в ИГ-3 — у 4 (17%). Статистически значимо по числу случаев делирия группы между собой не различались ($p=0,76$). Однако значимая разница выявлена при сравнении баллов по шкале оценки делирия CAPD. Все три исследуемые группы, в которых пациенты получали кетамин, имели статистически значимо меньший балл, чем

контрольная группа, пациентам которой кетамин не вводили. Различий между исследуемыми группами найдено не было.

Исследование включало анализ сывороточной концентрации маркеров повреждения нейроваскулярной единицы в трех контрольных точках. Первоначально было установлено, что до операции и после ИК различий в содержании изучаемых маркеров между группами не выявлено. Однако через 16 ч после хирургического вмешательства зафиксировано снижение содержания белка S-100-β в группах, получавших кетамин в дозах 0,2 ($p=0,0031$) и 0,3 мг/(кг×ч) ($p=0,0004$), с учетом поправки Бонферрони. При этом между этими группами значимых различий не обнаружено. Сывороточная концентрация маркера NSE значимо отличалась от контрольной группы уже при введении кетамина в дозе 0,1 мг/(кг×ч) ($p=0,0019$), а также в группах с более высокими дозами. Межгрупповых различий по NSE не выявлено. Маркеры GFAP и клаудин-1 не показали значимых различий между группами. В то же время окклюдин-1 продемонстрировал тенденцию к различиям с контрольной группой в ИГ-2 и ИГ-3, однако после применения поправки Бонферрони статистическая значимость не была достигнута.

Таблица 3. Характеристика факторов послеоперационного периода (Me [Q₁; Q₃])Table 3. Postoperative factors (Me [Q₁; Q₃])

Фактор	КГ (n=23)	ИГ-1 (n=23)	ИГ-2 (n=23)	ИГ-3 (n=23)	p
Концентрация гемоглобина в первые сутки, г/л	116 [104; 130]	120 [104; 128]	118 [103; 128]	117 [104; 127]	0,9464
Венозная сатурация в первые сутки, %	77,0 [71; 81]	77 [71; 82]	77 [70; 81]	76 [71; 80]	0,9982
Лактат крови в первые сутки, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	1,3 [1,1; 1,7]	1,3 [1,1; 1,7]	1,3 [1,2; 1,6]	0,9717
Концентрация прямого билирубина в первые сутки, мкмоль/л	4,1 [3,2; 5,9]	3,9 [2,6; 5,9]	4,3 [3,4; 5,8]	4,7 [3,2; 5,6]	0,9382
Концентрация непрямого билирубина в первые сутки, мкмоль/л	5,2 [3,8; 7,3]	4,3 [3,6; 8,7]	4,5 [3,9; 9,0]	6,7 [3,9; 11,4]	0,7652
Концентрация креатинина в первые сутки, мкмоль/л	40,5 [28,5; 47,75]	37,5 [26,26; 46,25]	6,0 [28,3; 49,3]	31,5 [26,0; 50,8]	0,9377
Концентрация мочевины в первые сутки после операции, ммоль/л	4,65 [3,68; 7,10]	5,0 [3,60; 7,90]	4,6 [3,7; 7,2]	5,1 [3,7; 7,3]	0,9629
Длительность нахождения в отделении реанимации, ч	24,5 [21,3; 67,8]	22,5 [21,0; 46,5]	22,5 [21,3; 39,0]	22,0 [21,0; 23,8]	0,073
Длительность ИВЛ, ч	7 [6; 9]	8 [6; 10]	8 [5; 10]	8 [6; 10]	0,8192
Оценка послеоперационного делирия по шкале CAPD, балл	6 [3,0; 8,0]	4,0 [2,8; 5,5]	4,0 [3,0; 6,0]	4,0 [1,3; 5,8]	$p_{1-2}=0,0766$ $p_{1-3}=0,0063^*$ $p_{1-4}=0,0029^*$ $p_{2-3}=0,4858$ $p_{2-4}=0,2036$ $p_{3-4}=0,2211$

Примечание. Здесь и в табл. 4. В таблице указан уровень значимости различий показателей, рассчитанный с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Если значение критерия Краскела–Уоллиса менее 0,05, проводилось попарное сравнение групп с применением критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения, поэтому статистически значимыми считали различия при $p < 0,008$. p_{1-2} — сравнение контрольной группы и исследуемой группы 1; p_{1-3} — сравнение контрольной группы и исследуемой группы 2; p_{1-4} — сравнение контрольной группы и исследуемой группы 3; p_{2-3} — сравнение исследуемой группы 1 и исследуемой группы 2; p_{2-4} — сравнение исследуемой группы 1 и исследуемой группы 3; p_{3-4} — сравнение исследуемой группы 2 и исследуемой группы 3. КГ — контрольная группа; ИГ — исследовательская группа.

Нежелательные явления

Учитывая специфический механизм действия кетамина, также отдельно рассматривали возможные психомиметические эффекты кетамина, из которых наблюдалась только рвота: у 12 пациентов — в КГ, у 9 пациентов — в ИГ-1, у 8 человек — из ИГ-2, у 8 исследуемых — из ИГ-3 и статистически значимо группы не отличались между собой по этому признаку ($p=0,7875$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

По результатам исследования выявлено, что применение кетамина в дозе до 0,3 мг/(кг×ч) не привело к каким-либо органным повреждениям и нежелательным явлениям, кроме случаев рвоты, без отличий по числу таких случаев между группами. Концентрация некоторых сывороточных маркеров была статистически значимо ниже в группе с применением кетамина — белка S-100-β

в группе с дозой 0,2 и 0,3 мг/(кг×ч) и NSE — во всех исследуемых группах. Остальные изученные маркеры значимой разницы не показали. По числу случаев ПОД группы между собой не отличались, однако медианный балл по шкале оценки делирия был значимо ниже во всех группах с кетамином в отличие от контрольной группы.

Интерпретация результатов исследования

Такие результаты соотносятся с данными других авторов. Касательно безопасности применения кетамина в субанестетических дозах необходимо обратить внимание на рекомендации Американского общества анестезиологов, в которых, на основании многочисленных исследований, было указано, что применение кетамина в дозе до 1 мг/(кг×ч) является безопасной и эффективной для анальгезии у взрослых пациентов [24]. Другие исследования, уже касающиеся пациентов детского возраста, подтверждают анальгетическую активность кетамина при его инфузии и безопасность, но с дозой до 0,8 мг/(кг×ч) [25, 26].

Таблица 4. Динамика маркеров повреждения нейроваскулярной единицы (Me [Q₁; Q₃])Table 4. Trends of neurovascular unit injury markers (Me [Q₁; Q₃])

Маркер	Контрольная точка	КГ (n=23)	ИГ-1 (n=22)	ИГ-2 (n=23)	ИГ-3 (n=23)	p
S-100-β, нг/мл	До начала операции	270,40 [166,2; 574,1]	294,20 [197,7; 499,4]	221,0 [198,0; 289,7]	199,4 [186,0; 231,0]	0,0898
	После завершения ИК	871,70 [647,2; 1420,8]	980,70 [677,1; 1399,0]	764,80 [634,5; 876,3]	737,80 [634,5; 796,7]	0,1493
	Через 16 ч после операции	574,40 [419,13; 908,35]	345,0 [201,0; 694,5]	298,0 [238,8; 449,70]	274,70 [228,61; 321,54]	p _{1-p2} =0,0519 p _{1-p3} =0,0031* p _{1-p4} =0,0004* p _{2-p3} =0,1821 p _{2-p4} =0,0614 p _{3-p4} =0,1715
NSE, нг/мл	До начала операции	11,40 [8,92; 12,28]	9,13 [7,73; 9,9]	10,94 [8,35; 12,62]	10,75 [8,56; 13,07]	0,1371
	После завершения ИК	25,93 [23,14; 31,5]	24,68 [21,58; 29,1]	27,31 [22,44; 32,58]	27,59 [22,14; 35,39]	0,8153
	Через 16 ч после операции	21,37 [17,78; 28,7]	16,52 [11,61; 18,8]	9,49 [5,68; 19,69]	9,69 [6,16; 17,12]	p _{1-p2} =0,0019* p _{1-p3} =0,0029* p _{1-p4} =0,00013* p _{2-p3} =0,0748 p _{2-p4} =0,0092 p _{3-p4} =0,4646
GFAP, нг/мл	До начала операции	10,60 [9,78; 11,30]	10,69 [9,33; 12,53]	9,90 [9,70; 10,39]	9,90 [9,77; 10,70]	0,4222
	После завершения ИК	11,87 [11,23; 12,76]	12,06 [11,61; 12,36]	11,68 [11,13; 12,00]	11,62 [11,16; 11,82]	0,2865
	Через 16 ч после операции	11,57 [10,72; 12,57]	12,26 [11,16; 12,94]	10,20 [7,20; 12,27]	10,27 [9,08; 12,16]	p _{1-p2} =0,2635 p _{1-p3} =0,3838 p _{1-p4} =0,0928 p _{2-p3} =0,036 p _{2-p4} =0,0024 p _{3-p4} =0,3177
Occludin-5, нг/мл	До начала операции	1,82 [1,45; 2,26]	1,49 [0,99; 2,95]	1,48 [1,37; 1,82]	1,50 [1,40; 1,80]	0,3662
	После завершения ИК	2,81 [1,80; 3,9]	2,71 [1,73; 3,72]	2,70 [2,01; 4,20]	2,10 [1,70; 3,00]	0,7457
	Через 16 ч после операции	2,63 [0,92; 3,57]	1,45 [1,22; 2,34]	1,70 [1,42; 1,90]	1,71 [1,44; 1,80]	p _{1-p2} =0,1057 p _{1-p3} =0,0309 p _{1-p4} =0,0269 p _{2-p3} =0,2825 p _{2-p4} =0,3130 p _{3-p4} =0,3290
Claudin-1, нг/мл	До начала операции	5,73 [3,70; 9,48]	4,1 [3,58; 4,95]	4,73 [4,15; 6,71]	5,20 [4,17; 6,73]	0,3619
	После завершения ИК	6,41 [4,19; 12,68]	5,73 [2,50; 7,93]	6,73 [5,94; 9,16]	7,22 [6,32; 8,44]	0,6281
	Через 16 ч после операции	4,26 [3,44; 4,73]	4,07 [3,46; 5,67]	3,99 [3,40; 4,21]	3,98 [3,45; 4,38]	p _{1-p2} =0,4806 p _{1-p3} =0,2287 p _{1-p4} =0,3092 p _{2-p3} =0,3055 p _{2-p4} =0,4400 p _{3-p4} =0,3870

Из всех возможных психомиметических эффектов кетамина зарегистрированы только случаи рвоты, которые по своей частоте не различались между группами, при этом необходимо учитывать, что тошнота и рвота могут быть обусловлены не только воздействием кетамина, но и побочными эффектами опиоидной анальгезии. Течение интра- и послеоперационного периода между всеми группами не отличалось ничем, кроме факта инфузии кетамина в исследуемых группах. Касательно ПОД не выявлено отличий между группами по частоте его возникновения, однако по количеству баллов шкалы CAPD, которая была использована нами для оценки делирия, все исследуемые группы имели статистически значимо более низкий балл, чем контрольная группа, при отсутствии отличий между собой. Такие наблюдения демонстрируют наличие нейропротекторной активности у кетамина в субанестетических дозах. Подтверждается это и данными о динамике церебральноспецифических маркеров. Маркеры белок S-100-β и NSE были значимо ниже в группах детей, получающих инфузию кетамина, что говорит о более низком уровне повреждения нейроваскулярной единицы у таких пациентов, учитывая отсутствие различий по каким-либо другим параметрам. Отсутствие значимых различий по маркеру окклюдину-1, вероятно, обусловлено недостаточной выборкой пациентов, и будет наблюдаться при увеличении выборки до расчетных показателей. Касательно маркера GFAP можно предположить, что определение его в крови через 16 ч после операции является неоптимальным, поскольку, по данным литературы, пик его концентрации выявляется через 24 ч от повреждающего воздействия [27]. В отношении клаудина-5 мы не нашли убедительных исследований в детской популяции, чтобы сравнить наши данные с данными, имеющимися в литературе. Таким образом, есть вероятность, что динамика маркеров и разница между группами могли бы быть иными при заборе крови у исследуемых в большем количестве контрольных точек, однако у нас отсутствовала такая возможность в связи с риском развития анемии у пациентов по причине малого объема циркулирующей крови и возможностей компенсации анемии.

Суммируя данные тестирования по шкале ПОД и концентрации церебральноспецифических маркеров, можно говорить о том, что показана нейропротекторная роль кетамина у пациентов детского возраста в субанестетических дозах. При этом можно предположить, что оптимальной будет доза 0,2 мг/(кг×ч) поскольку содержание NSE было ниже во всех группах с инфузией кетамина, но содержание белка S-100-β ниже только в группах с инфузией кетамина 0,2 и 0,3 мг/(кг×ч). Таким образом, нейропротекторный эффект был достигнут уже при использовании дозы 0,2 мг/(кг×ч). Однако остается открытым вопрос о максимальной дозе кетамина для инфузии с целью нейропротекции, которая была бы безопасной.

Данные литературы подтверждают наши выводы о защитных свойствах кетамина для нейроваскулярной единицы. В одном из исследований выявили уменьшение частоты развития ажитации при введении пациенту кетамина в конце операции в дозе 0,5 мг/кг [28]. По данным систематического обзора А.А. Abdelhalim и А.М. Alarfaj [29], применение кетамина в дозе 0,25 мг/кг (также в конце оперативного вмешательства) снижает частоту развития психомоторного возбуждения при использовании анестезии на основе севофлурана. Авторы исследования седации у детей при проведении магнитно-резонансной томографии выявили, что применение кетамина в дозе 1 мг/кг в сочетании с инфузией пропофола в дозе 5 мг/(кг×ч) имеет преимущество перед методикой введения только пропофола в дозе 10 мг/(кг×ч) [30]. У пациентов с использованием кетамина наблюдалось более быстрое восстановление сознания и более выраженная стабильность параметров гемодинамики. По результатам метаанализа 2019 г., изучение болюсного применения кетамина в ходе оперативного вмешательства у детей показало, что однократное введение кетамина в дозе 0,25–0,5 мг/кг снижает частоту возникновения ажитации и делирия в послеоперационном периоде [31]. Все перечисленные исследования были направлены на изучение болюсного введения кетамина, что не позволяет нам полноценно выявить совпадение с нашими результатами.

Значительно в меньшем количестве представлены работы, аналогичные нашей, то есть с применением продленной инфузии кетамина периоперационно. Например, многоцентровое ретроспективное исследование К.Т. Ng и соавт. [32] показало выраженные анальгетические и седативные свойства кетамина при его минимальных побочных эффектах. Однако недостатком этого исследования были отсутствие рандомизации пациентов и крайне широкий диапазон используемой дозы кетамина, что не позволило говорить об определенной рекомендуемой дозе. Другое крупное ретроспективное исследование показало, что инфузия кетамина в дозе до 0,5 мг/(кг×ч) безопасна для пациентов детского возраста, но авторы пришли к выводу, что необходимы проспективные рандомизированные исследования для изучения эффектов седации и анальгезии кетамином при его послеоперационной инфузии [33]. Наиболее приближенной по дизайну работой является исследование М. Abdelfattah и соавт. [34], в которой кетамин у детей при кардиохирургических операциях применяли по следующей схеме: болюсное введение в дозе 0,3 мг/кг до начала операции, затем инфузия в дозе 0,25 мг/(кг×ч) в течение всей операции и далее инфузия в дозе 0,1 мг/(кг×ч) в течение 24 ч послеоперационного периода. У пациентов не было отмечено каких-либо психомиметических эффектов, а также зафиксирована значимая анальгетическая активность кетамина и уменьшение потребности в опиоидах.

Во всех проанализированных нами исследованиях клиническая картина повреждения НВЕ в виде психомиметических эффектов, агитации или делирия была представлена минимально, что не позволяет нам проводить прямые параллели с нашей работой. Таким образом, отмечается явный дефицит исследований применения кетамина в виде продленной инфузии в послеоперационном периоде у детской популяции пациентов, что увеличивает уровень новизны нашего исследования. Помимо этого, сильной стороной нашего исследования является анализ большого количества маркеров, что снижает вероятность ошибки в результатах, а также строгие критерии включения пациентов со сложным типом хирургического вмешательства. Однако стоит отметить и недостатки работы.

Ограничения исследования

В первую очередь, это малое количество точек забора крови для определения маркеров, что было упомянуто ранее. Во-вторых, кетамин, примененный в нашем исследовании — это рацемическая смесь из R- и S-кетамин, в отличие от большинства зарубежных исследований, где был применен S-кетамин, который обладает меньшим количеством психомиметических эффектов ввиду большей аффинности к NMDA-рецепторам [27]. И последней особенностью было то, что время наблюдения за пациентами ограничивалось периодом госпитализации. Это подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований, возможно, у детей более старшего возраста для расширения точек контроля сывороточных маркеров, необходимостью оптимизации времени забора крови и использованием методов определения когнитивного дефицита, особенно, в долгосрочной перспективе. При этом важным моментом является обязательный контроль психомиметических эффектов кетамина, учитывая специфический механизм его действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью исследования было выявление эффектов инфузии кетамина на головной мозг пациентов детского возраста после кардиохирургических операций. Результаты исследования продемонстрировали, что использование кетамина в дозировках 0,1–0,3 мг/(кг×ч) не вызывало признаков повреждения органов, а частота развития психомиметических эффектов была сопоставима в контрольной и исследуемых группах. При этом во всех группах, получавших кетамин, наблюдался нейропротективный эффект, выражавшийся в снижении оценки по шкале CAPD (оценка послеоперационного делирия) в отличие от контрольной группы. Анализ маркеров церебрального повреждения выявил статистически значимо более низкое содержание S-100-β иNSE при применении кетамина в дозах 0,2 и 0,3 мг/(кг×ч). В то же время содержание GFAP, окклюдина-1 и клаудина-5 существенно не различалось между группами. Полученные данные позволяют

предположить, что нейропротективное действие кетамина проявляется при дозировке от 0,2 мг/(кг×ч) и выше. Для определения оптимальной субанестетической дозы, обеспечивающей максимальный нейропротективный эффект, необходимы дальнейшие исследования с расширением выборки за счет включения дополнительных пациентов и достижения запланированного объема исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Ивкин — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи; Е.В. Григорьев — определение концепции, визуализация, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; А.А. Михайлова — проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Синицкая — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этический комитет/экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово (протокол № 5 от 10.04.2023). Законные представители всех пациентов дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование зарегистрировано в международной базе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT06525584.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы были использованы фрагменты собственного текста, опубликованного ранее, — описание статистических методов и анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств (doi: 10.21320/1818-474X-2024-4-115-126, распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-SA 4.0), а также описание статистических методов, используемой аппаратуры и сывороточных маркеров (Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Балахин Д.Г., Михайлова А.А. Применение послеоперационной инфузии кетамина с целью церебропротекции у детей в кардиохирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(35):98-109. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109, на условиях лицензии CC BY-NC-SA 4.0).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Рукопись направлена в редакцию журнала в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента — специалисты по теме статьи.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: A.A. Ivkin: conceptualization, investigation, data curation, formal analysis, writing—original draft; E.V. Grigoriev: conceptualization, visualization, validation, writing—review & editing; A.A. Mikhailova: investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; A.V. Sinitskaya: data curation, writing—review & editing. All authors have approved the manuscript, and agreed to be responsible for all aspects of this work, and guarantee proper consideration

and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of research.

Ethics approval: The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 5 dated April 10, 2023). The legal representatives of all patients provided written consent to participate in the study. The study is registered in the international ClinicalTrials.gov database, identifier NCT06525584.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: This manuscript includes fragments of our previously published text, namely descriptions of statistical methods and anesthetic management of surgical procedures

(doi: 10.21320/1818-474X-2024-4-115-126), distributed under the CC BY-NC-SA 4.0 license), as well as descriptions of statistical methods, equipment used, and serum biomarkers (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), distributed under the CC BY-NC-SA 4.0 license).
Data availability statement: All data obtained in this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Review and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers invited by the editorial office as area experts.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hansen TG. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(1):65–72. doi: 10.1111/pan.12548
- Jevtovic-Todorovic V. General anesthetics and neurotoxicity: how much do we know? *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):439–451. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.001
- Derbyshire E, Obeid R. Choline, neurological development and brain function: a systematic review focusing on the first 1000 days. *Nutrients*. 2020;12(6):1731. doi: 10.3390/nu12061731
- Sadhvani A, Wypij D, Rofeberg V, et al. Fetal brain volume predicts neurodevelopment in congenital heart disease. *Circulation*. 2022;145(15):1108–1119. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056305
- Aguet J, Fakhari N, Nguyen M, et al. Impact of cardiopulmonary bypass on cerebrovascular autoregulation assessed by ultrafast ultrasound imaging. *J Physiol*. 2023;601(6):1077–1093. doi: 10.1113/JP284070
- Ivkin AA, Grigoryev EV, Balakhnin DG, Chermnykh II. 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 EDN: TZRUWP
- Fu M, Yuan Q, Yang Q, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium after cardiac surgery in children: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):24. doi: 10.1186/s13052-024-01603-2
- Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(2):65–70. doi: 10.1007/s11748-017-0870-1
- Engelman R, Baker RA, Likosky DS, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of Extracorporeal Technology: Clinical practice guidelines for cardiopulmonary bypass — temperature management during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2015;47(3):145–154. doi: 10.1051/ject/201547145
- Ivkin AA, Grigoriev EV. Role of hypothermia in cerebral protection in surgical correction of congenital heart defects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4):228–234. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-228-234 EDN: TJQPXV
- Köditz H, Drouche A, Dennhardt N, et al. Depth of anesthesia, temperature, and postoperative delirium in children and adolescents undergoing cardiac surgery. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):148. doi: 10.1186/s12871-023-02102-3
- Patel AK, Biagas KV, Clarke EC, et al. Delirium in children after cardiac bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):165–171. doi: 10.1097/PCC.0000000000001032
- Staveski SL, Pickler RH, Khoury PhR, et al. Prevalence of ICU delirium in postoperative pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(1):68–78. doi: 10.1097/PCC.0000000000002591 EDN: MCIYOC
- Ivkin AA, Grigoriev EV, Tsepokina AV, Shukevich DL. 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 EDN: CKJRRS
- Saylan S, Akbulut UE. 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
- Kim K-S, Jeon MT, Kim ES, et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability. *Fluids Barriers CNS*. 2022;19(1):70. doi: 10.1186/s12987-022-00364-6
- Ivkin AA, Grigoriev EV, Balakhnin DG, Sinitzskaya AV. Subanesthetic dose infusion of ketamine in the postoperative period as a means of cerebroprotection in children during surgical correction of congenital heart defects: A prospective randomized study. *Annals of Critical Care*. 2024;(4):115–126. doi: 10.21320/1818-474X-2024-4-115-126 EDN: CXQZIJ
- Patent RF No. 2773741/06/08/20, IPC A61M 1/36 (2006.01). *Method for vacuum ultrafiltration of extracorporeal circuit perfusate in children with blood reinfusion*. (In Russ).
- Kuhn JE, Pareja Zabala MC, Chavez MM, et al. 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
- Smok B, Domagalski K, Pawłowska 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
- Rothoerl RD, Brawanski A, Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(2):199–203. doi: 10.1007/s007010050024
- Silver G, Kearney J, Traube C, Hertzog M. Delirium screening anchored in child development: The Cornell Assessment for Pediatric Delirium. *Palliat Support Care*. 2015;13(4):1005–1011. doi: 10.1017/S1478951514000947
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338–1344. doi: 10.1164/rccm.2107138
- Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, et al. The yale preoperative anxiety scale: how does it compare with a “gold standard”? *Anesth Analg*. 1997;85(4):783–788. doi: 10.1097/0000539-199710000-00012
- Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. 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
- 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

27. Sperotto F, Giarretta I, Mondardini MC, et al. 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

28. Barbu M, Jónsson K, Zetterberg H, et al. 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

29. Abdelhalim AA, Alarfaj AM. 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

30. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation

in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2

31. Schmitz A, Weiss M, Kellenberger C, et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics—A prospective randomized double-blinded study. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(3):264–274. doi: 10.1111/pan.13315

32. Ng KT, Sarode D, Lai YS, et al. The effect of ketamine on emergence agitation in children: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(12):1163–1172. doi: 10.1111/pan.13752

33. Park S, Choi AY, Park E, et al. Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224035. doi: 10.1371/journal.pone.0224035

34. Abdelfattah M, Abdelbaser I, Awad KA, et al. Effect of low-dose ketamine infusion on opioid consumption in children undergoing open cardiac surgery: a randomized controlled double-blind study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38(10):2349–2355. doi: 10.1053/j.jvca.2024.04.039

ОБ АВТОРАХ

***Ивкин Артем Александрович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 650066, Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, д. 6; ORCID: 0000-0002-3899-1642;
eLibrary SPIN: 7708-9960; e-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8370-3083; eLibrary SPIN: 2316-2287;
e-mail: grigoriev@hotmail.com

Михайлова Алена Александровна;
ORCID: 0000-0003-0246-3466; eLibrary SPIN: 9805-5758;
e-mail: carfagenez@mail.ru

Синицкая Анна Викторовна;
ORCID: 0000-0002-4467-8732; eLibrary SPIN: 3195-7252;
e-mail: annacepokina@mail.ru

AUTHORS INFO

***Artem A. Ivkin**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 6 Akademika L.S. Barbarasha blvd, Kemerovo, 650066,
Russia; ORCID: 0000-0002-3899-1642; eLibrary SPIN: 7708-9960;
e-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

Evgeny V. Grigoriev, MD, Dr. Sci (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8370-3083; eLibrary SPIN: 2316-2287;
e-mail: grigoriev@hotmail.com

Alena A. Mikhailova;
ORCID: 0000-0003-0246-3466; eLibrary SPIN: 9805-5758;
e-mail: carfagenez@mail.ru

Anna V. Sinitskaya;
ORCID: 0000-0002-4467-8732; eLibrary SPIN: 3195-7252;
e-mail: annacepokina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author