



Normunds Sikora

**MIOKARDA AIZSARDZĪBA  
UN MĀKSLĪGĀ ASINSRITE IEDZIMTO  
SIRDSKAIŠU KOREKCIJAS OPERĀCIJĀS.  
SIRDS VAINAGARTĒRIJU  
BIOMEHĀNISKĀS UN  
MORFOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS  
JAUNDZIMUŠAJIEM**

Promocijas darbs  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai  
Specialitāte – sirds ķirurģija

Rīga, 2013



Normunds Sikora

Miokarda aizsardzība un mākslīgā asinsrite  
iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.  
Sirds vainagartēriju biomehāniskās un  
morfoloģiskās īpašības jaundzimušajiem

Specialitāte – sirds ķirurģija

Promocijas darbs  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Darba zinātniskie vadītāji:

*Dr.h.c.med.*, Prof. **Aris Lācis**

*Dr.habil.sc.ing.*, Prof. **Vladimirs Kasjanovs**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu

Rīga, 2013

0221007919

## ANOTĀCIJA

Promocijas darba mērķis ir uzlabot mākslīgās asinsrites un miokarda aizsardzības kvalitāti iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, kā arī definēt drošu un efektīvu miokarda aizsardzībai nepieciešamā šķīduma ievadīšanas spiedienu sirds vainagartērijās jaundzimušajiem. Darbs sastāv no trīs pamatdaļām.

Pirmajā daļā ir veikta plaša literatūras analīze par miokarda aizsardzību iedzimto sirdskaišu operācijās, kas salīdzināta ar Bērnu kardioloģijas un kardiokirurgijas klīnikas pieredzi. Iegūti perioperatīvie laboratorie un klīniskie dati no kopumā 100 iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijām, un analizēts laktātu līmenis asiņu paraugos no artērijas un koronārā sīnusa pirms un pēc aortas oklūzijas. Rezultāti salīdzināti ar ehokardioskopiskajiem datiem par sirds funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā un troponīna I līmeni agrīnajā un vēlīnajā pēcoperācijas periodā. Pētījumā tika novērtēta aukstas kristaloīdu un aukstas asiņu kardioplēģijas metožu efektivitāte miokarda aizsardzībā iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās bērniem un jaundzimušajiem.

Otrajā promocijas darba daļā ir veikti biomehāniskie un morfoloģiskie pētījumi, izmantojot autopsijā iegūtus jaundzimušo un pieaugušo sirds vainagartēriju paraugus, un salīdzināti iegūtie dati. Pamatojoties uz eksperimentos iegūtajiem rezultātiem, tika definēts drošs un efektīvs kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas spiediens sirds vainagartērijās jaundzimušajiem, ņemot vērā to biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības.

Trešajā promocijas darba daļā ir analizēti dati par nātrija, laktātu, glikozes koncentrāciju un pH eritrocītu masas pakās, kuras izmanto mākslīgās asinsrites aparāta primārai pildīšanai iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās. Iegūtie rezultāti bija svarīgi, lai novērtētu eritrocītu masas uzglabāšanas ilguma ietekmi uz šiem lielumiem.

Pamatojoties uz promocijas darba rezultātiem, tika izstrādāti praktiski ieteikumi miokarda aizsardzības metodes un iespējami svaigākas eritrocītu masas pakas, kuras izmanto mākslīgās asinsrites aparāta primārai uzpildīšanai, izvēlei iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās bērniem, kā arī rekomendēts veikt kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas spiediena stingru kontroli, nepārsniedzot 100 mmHg jaundzimušajiem.

Darbs uzrakstīts latviešu valodā, sastāv no ievada, darba aktualitātes, mērķa, uzdevumiem un novitātes, literatūras apskata, materiāliem un metodēm, rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, rekomendācijām un izmantotās literatūras. Darba pamattekstis ir 139 lappuses, ilustrēts ar 21 tabulu un 28 attēliem. Analizētas 170 autoru publikācijas.

## ANOTATION

The aim of this promotional work was to improve the quality of myocardial protection and cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery as well as to determine the optimal parameters for application of cardioplegic solution in neonates taking into account immaturity and fragility of the wall of coronary arteries. It consists of three basic parts.

In the first part of the work the analysis of literature regarding the myocardial protection in pediatric cardiac surgery was made and compared with experience of the Clinic for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Children's University Hospital, Riga, Latvia. To compare cold crystalloid and blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery the blood samples from artery and coronary sinus were collected before and after aortic occlusion, and the level of lactates was analyzed. Results were compared with the echocardiographic grading of left ventricular function in early postoperative period. In addition, the level of Troponin I was analysed early and late postoperatively.

When cardioplegic solution is injected into coronary arteries with a pump in order to ensure myocardial protection, it is necessary to determine the correct delivery pressure to avoid damage of the heart. Therefore biomechanical and structural properties of neonatal coronary artery wall were investigated experimentally *in vivo* as the second part of the work.

In the third part of the work blood samples were drawn from packed red blood cells (PRBC) used in cardiopulmonary bypass before added to the priming solution. It was done to evaluate the effect of length of storage of PRBC on the concentration of potassium, sodium, lactate, glucose and pH in PRBC used in pediatric cardiac surgery.

Taking into account the results of the promotional work the recommendations were made regarding the choice of method for myocardial protection in pediatric cardiac surgery and the use of PRBC in pediatric cardiopulmonary bypass. In addition, strong monitoring of the delivery pressure was recommended when cardioplegic solution is injected into neonatal coronary arteries, and it should not exceed 100 mmHg.

The promotional work has been written in Latvian. It consists of introduction, aim and objectives of the study, scientific and practical novelty, summary of literature, materials and methods, results, discussion, conclusions, recommendations. The total amount of work is 139 pages, including 21 tables and 28 pictures. There are 170 references included.

## SATURA RĀDĪTĀJS

1. IEVADS.....	7
1.1. Darba aktualitāte.....	7
1.2. Darba mērķis.....	9
1.3. Darba uzdevumi.....	9
1.4. Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes.....	10
1.5. Darba zinātniskā un praktiskā novitāte.....	10
2. LITERATŪRAS APSKATS.....	13
2.1. Miokarda aizsardzība.....	13
2.1.1. Miokarda aizsardzības vēsturiskā attīstība.....	13
2.1.2. Miokarda bojājuma patofizioloģija.....	15
2.1.3. Išēmija.....	16
2.1.4. Reperfūzija.....	18
2.1.5. Reperfūzijas bojājuma izpausmes.....	21
2.1.6. Miokarda īpatnības bērniem un jaundzimušajiem.....	23
2.1.7. Miokarda aizsardzībai būtiski aspekti.....	24
2.1.8. Miokarda aizsardzība bērniem un jaundzimušajiem.....	29
2.2. Sirds vainagartēriju biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības.....	38
2.2.1. Kardioplēģijas infūzijas spiediena nozīme.....	38
2.2.2. Kardioplēģijas infūzijas spiediena nozīme jaundzimušiem.....	40
2.2.3. Kardiovaskulārās sistēmas biomehāniskās īpašības.....	42
2.2.4. Kardioplēģijas infūzijas spiediena morfoloģiskā ietekme.....	44
2.3. Ar uzglabāšanu saistītās metabolās izmaiņas asins paku sastāvā.....	48
3. MATERIĀLI UN METODES.....	52
3.1. Miokarda aizsardzība.....	52
3.2. Sirds vainagartēriju biomehāniskās īpašības.....	59
3.3. Sirds vainagartēriju morfoloģiskās īpašības.....	65
3.4. Ar uzglabāšanu saistītās metabolās izmaiņas asins paku sastāvā.....	66
4. REZULTĀTI.....	67
4.1. Miokarda aizsardzība.....	67
4.1.1. Pirmās grupas analīze.....	67
4.1.2. Otrās grupas analīze.....	74

4.1.3. Abu grupu salīdzināšana.....	78
4.2. Sirds vainagartēriju biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības.....	79
4.2.1. Biomehānisko īpašību analīze.....	79
4.2.2. Morfoloģisko īpašību analīze.....	84
4.3. Metabolo izmaiņu analīze asins paku sastāvā.....	91
5. DISKUSIJA.....	97
5.1. Miokarda aizsardzība.....	97
5.2. Sirds vainagartēriju biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības.....	106
5.3. Ar uzglabāšanu saistītās metabolās izmaiņas asins paku sastāvā.....	113
6. SECINĀJUMI.....	117
7. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS.....	118
8. IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	119
9. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU.....	134
9.1. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu.....	134
9.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu.....	136
9.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs.....	137
10. PATEICĪBAS.....	139

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ATP – adenozintrifosfāti

APM - adenozinmono fosfāti

Na – nātrijs

Ca – kalcijs

Mg – magnijs

K - kālijs

NO – slāpekļa monooksīds

MAR – mākslīgā asinsrite

EHO - ehokardioskopija

FS jeb *Fraction of shortening* - ehokardioskopisks mērījums par sirds izsviedes funkciju

EF jeb *Ejection fraction* - ehokardioskopisks mērījums par sirds izsviedes funkciju

„*Hot shot*” – siltu hiperkaliēmisku asiņu ievadīšana sirds vainagartērijās tieši pirms aortas oklūzijas beigām

VSD – kambaru starpsienas defekts

ASD – priekškambaru starpsienas defekts

PA – plaušu artērijās atrēzija

PDA – atvērts arteriālais vads

FT – Fallo tetrāde

Ao stenoze – aortas vārstules stenoze

AVSD – priekškambaru and kambaru starpsienas defekts

DORV – dubultatīšana no labā kambara

## 1. IEVADS

### 1.1. Darba aktualitāte

Galvenais priekšnoteikums, lai sirds veiksmīgi atsāktu darboties un nodrošinātu adekvātu funkciju pēc sirdskaites korekcijas operācijas, kas veikta mākslīgās asinsrites apstākļos, izmantojot aortas oklūziju, ir adekvāta miokarda aizsardzība. Tā kā tas tiešā veidā ietekmē pacienta perioperatīvo mirstību, īpaši svarīga nozīme ir gan optimāla kardioplēģiskā šķīduma, gan arī tā ievadīšanas veida un atbilstoša temperatūras līmeņa izvēlei.

Ievērojot, ka pastāv liela iedzimto sirdskaišu daudzveidība un multiplas anatomiskas variācijas, to korekcijas operācijas ir tehniski sarežģītas un ilgstošas. Tāpēc īpaši svarīga ir pareiza miokarda aizsardzības metodes izvēle bērniem un jaundzimušajiem. Salīdzinot ar pieaugušajiem, bērnu sirdis kopumā ir izturīgākas pret hipoksiju, kas būtiski ietekmē miokardu aortas oklūzijas un sirdskaites anatomiskās korekcijas laikā, taču tā ir arī daudz jūtīgāka pret palielinātu šķidrums daudzumu, ko savukārt izraisa speciālo miokarda aizsardzību nodrošinošo šķīdumu ievadīšana [81,114,162].

Kardioplēģija ir sirdsdarbības ķīmiska apstādināšana diastolē, ko panāk, ievadot koronārajās artērijās pēc aortas oklūzijas speciālu šķīdumu ar lielu kālija koncentrāciju, kura darbību savukārt papildus pastiprina tādi komponenti kā magnijs, prokaīns un hipotermija. Galvenais tās mērķis ir aizsargāt miokardu no išēmijas izraisīta bojājuma.

Ilgstošā laika periodā pasaulē ir izstrādātas vairākas kardioplēģijas metodes, no kurām biežāk tiek izmantotas kristaloīdu un asiņu kardioplēģija. Galvenā to atšķirība ir tāda, ka vienā gadījumā speciālais miokarda aizsardzības šķīdums tieši tiek ievadīts sirds vainagartērijās, bet otrā gadījumā ar sūkņa palīdzību iepriekš to sajauc ar oksigenētām asinīm, tādējādi būtiski samazinot ievadāmā šķidrums daudzumu. Mūsdienās jautājums par miokarda aizsardzības optimālas stratēģijas izvēli joprojām ir plaši diskutēts, tomēr lielāku popularitāti iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās ir ieguvusi, tā sauktā, aukstā asiņu kardioplēģija ar vai bez „hot shot” principa, kas ir fizioloģiskāka nenobriedušajam miokardam un nosaka labvēlīgāku agrīnā pēcoperācijas perioda gaitu [3,4, 17,26, 41,46, 82, 110,115,117,119, 126, 133, 138,149, 163,165,166].

Pēc ascendējošās aortas oklūzijas speciālais kardioplēģijas šķīdums tiek ievadīts sirds vainagartērijās ar īpaša sūkņa palīdzību. Tā kā bērna, īpaši jaundzimušā, koronārās artērijas ir nenobriedušas un būtiski atšķiras no pieaugušajiem ar savām morfoloģiskajām, funkcionālajām un biomehāniskajām īpašībām, ir svarīgi definēt



spiedienu, ar kuru drīkst ievadīt šo šķīdumu sirds vainagartērijas. Ja tas ir pārāk liels, tās var tikt sabojātas, savukārt pārāk mazs var izraisīt nepietiekošu kardioplēģijas izplatīšanos miokardā, tādējādi nenodrošinot pietiekošu miokarda aizsardzību sirdskaites anatomiskās korekcijas laikā.

Joprojām „drošs” un adekvāts kardioplēģijas infūzijas spiediens jaundzimušo sirds ķirurģijā ir problēma, iespējams tāpēc, ka ir ļoti grūti veikt pētījumus in vivo tehnisku un ētisku problēmu dēļ. Dažādos literatūras avotos sastopamas rekomendācijas [2,71,72,94,104,105,162], taču tās vairāk pamatotas ar dažādu iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centru praktisko pieredzi un pētījumiem, kuros izmantoti dzīvnieki, un nav detalizēti in vivo veikti pētījumi par jaundzimušo sirds vainagartēriju biomehāniskajām un morfoloģiskajām īpašībām.

Būtiska loma sirdskaišu anatomiskā korekcijā, īpaši bērniem agrīnā vecumā un ar mazu svaru, ir mākslīgajai asinsritei. Bez šīs aparatūras sirds operācijas nebūtu iespējamās, jo to laikā pacienta sirds tiek apstādināta un visu vitāli svarīgo orgānu funkciju nodrošina mākslīgās asinsrites aparāts. Tā darbības uzsākšanai nepieciešams primārais pildījums, kas sastāv no eritrocītu masas, svaigi saldētas plazmas, albumīna, kristaloīdiem un dažādiem medikamentiem. Bērniem un īpaši jaundzimušajiem ir salīdzinoši neliels cirkulējošo asiņu daudzums. Tā kā pēc mākslīgās asinsrites uzsākšanas palielināts papildus šķidruma daudzums organismā var izraisīt strauju hematokrīta krišanos, rezultātā izveidosies elektrolītu disbalanss un nepietiekoša audu oksigenizācijas. Līdz ar to svarīgi ir samazināt primāro pildījumu, cik vien iespējams. Tomēr, lai novērstu pacienta asiņu sašķidrināšanos, iedzimto sirdskaišu operācijās mākslīgās asinsrites perfuzātā gandrīz vienmēr ir jāiekļauj svaigi saldēti eritrocīti.

Diemžēl eritrocītu masas lietošanai ir arī savas negatīvas blakusparādības - komplementa aktivācija, transfūzijas reakcija, kā arī tādu papildus ķīmisku substanču ievadīšana pacienta asinsritē kā laktāts, glikoze un kālijs, kuru ietekmi īpaši smagi izjūt jaundzimušais ar smagu iedzimtu sirdskaiti. Ja eritrocītu masa ilgstošā laika periodā tiek uzglabāta, tās sastāvā notiek būtiskas izmaiņas. To sabrukšanas rezultātā veidojas paaugstināts kālija līmenis, bet anaerobās glikolīzes procesā ievērojami paaugstinās laktātu līmenis un pazeminās pH, kas var izraisīt dažādas nopietnas komplikācijas jaundzimušajiem ar smagu iedzimtu sirdskaiti [22,76,88,135,147,152,154,155].

Lai uzlabotu mākslīgās asinsrites un miokarda aizsardzības kvalitāti iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās bērniem un jaundzimušajiem, kas savukārt samazinātu pacientu perioperatīvo mirstību, 2007.gadā Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas

klīnikā tika uzsākta aukstas asiņu kardioplēģijas metodes izmantošana iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, stingri kontrolējot infūzijas spiedienu, ar kādu miokarda aizsardzībai nepieciešamais speciālais šķīdums tiek ievadīts sirds vainagartērijās. Bez tam mākslīgās asinsrites aparāta primārajā pildījumā tika iekļauta iespējami svaigāka eritrocītu masa. Tā kā klīniski tika novērota šo izmaiņu pozitīvā ietekme uz nenobriedušo miokardu un pacienta organismu kopumā, tika pieņemts lēmums par papildus zinātniska pētījuma veikšanu.

Promocijas darbs izstrādāts Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā, kā arī Rīgas Stradiņa Universitātes Biomehānikas laboratorijā un Rīgas Stradiņa Universitātes Anatomijas un Antropoloģijas institūtā.

## **1.2. Darba mērķis**

Uzlabot mākslīgās asinsrites un miokarda aizsardzības kvalitāti iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās bērniem un jaundzimušajiem, kā arī definēt drošu un efektīvu miokarda aizsardzībai nepieciešamā šķīduma ievadīšanas spiedienu sirds vainagartērijās jaundzimušajiem.

## **1.3. Darba uzdevumi**

1. Iegūt laboratoros un klīniskos datus intraoperatīvi un agrīnajā pēcoperācijas periodā no kopumā 100 iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijām.
2. Analizēt datus par laktātu līmeni asiņu paraugos no artērijas un koronārā sīnusa pirms un pēc aortas oklūzijas.
3. Analizēt ehokardioskopiskos datus par sirds funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā.
4. Analizēt troponīna I līmeni agrīnajā un vēlīnajā pēcoperācijas periodā.
5. Izmantojot iegūtos rezultātus, novērtēt aukstas kristaloīdu un aukstas asiņu kardioplēģijas metožu efektivitāti miokarda aizsardzībā iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.
6. Veikt biomehāniskos un morfoloģiskos pētījumus uz autopsijā iegūtiem jaundzimušo un pieaugušo sirds vainagartēriju paraugiem, un salīdzināt iegūtos datus.
7. Izmantojot eksperimentos iegūtos rezultātus, definēt drošu un efektīvu kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas spiedienu sirds vainagartērijās jaundzimušajiem, ņemot vērā to biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības.

8. Iegūt un analizēt datus par kālija, nātrija, laktātu, glikozes koncentrāciju un pH eritrocītu masas pakās, kuras izmanto mākslīgās asinsrites aparāta primārai pildīšanai iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.
9. Izmantojot iegūtos datus, novērtēt eritrocītu masas uzglabāšanas ilguma ietekmi uz kālija, nātrija, laktātu, glikozes koncentrāciju un pH eritrocītu masas pakās.

#### **1.4. Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes**

1. Auksta asiņu kardioplēģijas metode nodrošina labāku miokarda aizsardzību nekā auksta kristaloīdu iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās jaunākiem pacientiem ar mazāku svaru, kā arī ar ilgāku aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiku.
2. Kardioplēģijas ievadīšanas spiediens jaundzimušo sirds vainagartērijās nedrīkst pārsniegt 100 mmHg, lai neizraisītu to bojājumu.
3. Eritrocītu masas pakām, kuras izmanto mākslīgās asinsrites aparāta primārai pildīšanai iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, jābūt pēc iespējas svaigākām ar īsāku uzglabāšanu pirms izmantošanas.

#### **1.5. Darba zinātniskā un praktiskā novitāte**

Galvenais priekšnoteikums, lai sirds atsāktu darboties un nodrošinātu adekvātu funkciju pēc sirdskaites korekcijas operācijas, kas veikta mākslīgās asinsrites apstākļos, izmantojot aortas oklūziju, ir adekvāta miokarda aizsardzība. Ievērojot, ka pastāv liela iedzimto sirdskaišu daudzveidība un to korekcijas operācijas ir tehniski sarežģītas un ilgstošas, īpaši svarīga ir pareiza miokarda aizsardzības metodes izvēle ir bērniem un jaundzimušajiem.

Ilgstošā laika periodā pasaulē ir izstrādātas vairākas kardioplēģijas metodes, no kurām populārākas ir kristaloīdu un asiņu kardioplēģija.

Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā ilgstošā laika periodā ar mainīgām sekmēm tika izmantota kristaloīdu kardioplēģija ar *St. Thomas* šķīdumu. Kā norāda arī mūsu pētījumu rezultāti, šī stratēģija pēc būtības ir laba vienkāršāku iedzimto sirdskaišu korekcijai. Tomēr, ņemot vērā nenobrieduša miokarda dažādas specifiskas īpašības un salīdzinoši ilgo aortas oklūzijas laiku, kas nepieciešams, lai koriģētu sarežģītākās iedzimtās sirdskaites, bieži vien operāciju rezultāti nebija pietiekoši labi sirds miokarda mazspējas rezultātā, ko nereti novēroja pēc ilgas aortas oklūzijas. Tāpēc šī iemesla dēļ pirmo reizi Latvijā tika ieviesta klīniskajā praksē asiņu kardioplēģija, kas pasaules vadošajos iedzimto sirdskaišu

centros jau ilgstoši ir atzīta kā labāka stratēģija miokarda intraoperatīvajai aizsardzībai, īpaši jaunākiem bērniem ar mazāku svaru un sarežģītākām sirdskaitēm, bet mūsu klīnikā, kā arī citās ārstniecības iestādēs Latvijā, nekad iepriekš nebija izmantota. Pēc metodes ieviešanas varēja uzsākt sekmīgu ķirurģisku korekciju arī jaunākiem bērniem ar mazāku svaru zemākā temperatūrā un sarežģītām, kompleksām sirdskaitēm. Tāpēc var pamatoti atzīt, ka viens no galvenajiem iemesliem, kāpēc šobrīd Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā samazinājusies perioperatīvā mirstība, ir šī miokarda aizsardzības stratēģijas radikāla maiņa, un šajā darbā veiktā pētījuma rezultāti to arī zinātniski pamato. Šobrīd aukstas asiņu kardioplēģijas stratēģija intraoperatīvi tiek izmantota regulāri, īpaši, ja operējamais pacients ir bērns ar mazu svaru un sirdskaites korekcija plānota ar ilgu paredzamo mākslīgās asinsrites un aortas oklūzijas laiku.

Tāpat, pamatojoties uz literatūras datiem par auksto asiņu kardioplēģijas pielietošanu pieaugušo sirds ķirurģijā un ļoti pozitīvo pieredzi ar šo metodi Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā, 2011.gadā ar labiem rezultātiem izdevās uzsākt to izmantot arī Latvijas Sirds ķirurģijas centrā intraoperatīvai miokarda aizsardzībai iegūto sirdskaišu ķirurģiskās korekcijas operācijās.

Speciālais kardioplēģijas šķīdums tiek ievadīts sirds vainagartērijās ar speciāla sūkņa palīdzību. Tā kā bērna un īpaši jaundzimušā koronārās artērijas ir nenobriedušas un būtiski atšķiras no pieaugušo ar savām morfoloģiskajām, funkcionālajām un biomehāniskajām īpašībām, ir svarīgi definēt spiedienu, ar kādu drīkst ievadīt šo šķīdumu sirds vainagartērijās. Ja tas ir pārāk liels, tās var tikt sabojātas, savukārt pārāk mazs spiediens izraisa nepietiekošu miokarda aizsardzību sirdskaites anatomiskās korekcijas laikā.

Antegrādi kardioplēģijas šķīdums bieži tiek ievadīts, tieši infūzijas spiedienu aortas saknē pat nemērot, kā rezultātā bieži ir situācija, kad kardioplēģija nonāk sirds vainagartērijās ar lielāku vai mazāku spiedienu nekā plānots, izraisot artēriju bojājumu. Diemžēl jāatzīst, ka arī Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā infūzijas spiediens netika kontrolēts līdz brīdim, kad tika mainīta miokarda aizsardzības stratēģija. Lietojot aukstu kristaloīdu kardioplēģiju, tā tika ievadīta aortas saknē, nekontrolējot spiedienu, kas noteikti varēja pastiprināt išēmijas radītos bojājumus bērna nenobriedušajā miokardā.

Joprojām „drošs” infūzijas spiediens jaundzimušo sirds ķirurģijā ir problēma, iespējams tāpēc, ka ir ļoti grūti veikt pētījumus in vivo tehnisku un ētisku problēmu dēļ. Dažādos literatūras avotos eksistē rekomendācijas, taču tās vairāk pamatotas ar dažādu

pasaulē vadošo iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centru pieredzi un pētījumiem uz dzīvniekiem. Tāpēc pirmo reizi šajā promocijas darbā detalizēti *in vivo* tika veikts pētījums par jaundzimušo sirds vainagartēriju biomehāniskajām un morfoloģiskajām īpašībām.

Ievērojot mūsu zinātniskā pētījuma rezultātus, Bērnu kardioloģijas un kardiokirurģijas klīnikā kardioplēģijas infūzijas spiediens šobrīd tiek uzmanīgi kontrolēts. Mērķis ir 60 – 80 mmHg, taču pieļaujamā robeža nedrīkst pārsniegt 100 mmHg, īpaši jaundzimušajiem.

Ļoti būtiska loma sirdskaišu anatomiskā korekcijā ir mākslīgajai asinsritei. Bez šīs aparatūras sirds operācijas nebūtu iespējamās, jo sirds operācijas laikā pacienta sirds tiek apstādināta un visu vitāli svarīgo orgānu funkciju nodrošina mākslīgās asinsrites aparāts. Tā darbības uzsākšanai nepieciešams primārais pildījums, kas sastāv no eritrocītu masas, svaigi saldētas plazmas, albumīna, kristaloīdiem un dažādiem medikamentiem. Bērniem un īpaši jaundzimušajiem ir salīdzinoši neliels cirkulējošo asiņu daudzums, tāpēc būtiski ir iespēju robežās reducēt šo primāro pildījumu. Tomēr iedzimto sirdskaišu operācijās mākslīgās asinsrites primārajā pildījumā gandrīz vienmēr ir jāiekļauj arī eritrocīti, lai novērstu strauju hematokrīta krišanos, kā rezultātā var veidoties elektrolītu disbalanss un nepietiekoša audu oksigenizācija.

Ja eritrocītu masa ilgstošā laika periodā tiek uzglabāta, tās sastāvā notiek būtiskas izmaiņas, kas var izraisīt dažādas komplikācijas jaundzimušajiem ar smagu iedzimtu sirdskaiti. Tā kā problemātiski bija pārliecināt Bērnu klīniskās universitātes atbildīgos dienestus par svaigu asins preparātu nepieciešamību iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, tika nolemts veikt zinātnisku pētījumu par metabolām izmaiņām asins pakās, atkarībā no to vecuma. Iegūtie rezultāti palīdzēja izstrādāt rekomendācijas un pārliecināt Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas atbildīgos dienestus, kas nodarbojas ar asins preparātu sagādāšanu, par svaigu eritrocītu nepieciešamību iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās. Tāpēc šobrīd mākslīgās asinsrites aparāta primārajā pildījumā tiek iekļauta eritrocītu masa ar iespējami mazāku uzglabāšanas laiku.

## 2. LITERATŪRAS APSKATS.

### 2.1. Miokarda aizsardzība

#### 2.1.1. Miokarda aizsardzības vēsturiskā attīstība

Pašos kardiokirurģijas pirmssākumos sirds izsviedes funkcijai agrīni pēc sirds operācijas un tās lielajai ietekmei uz operācijas rezultātu netika pievērsta pietiekoša uzmanība. Tad 1967. gadā *Taber et al.*, veicot pētījumu pacientu grupai, kas miruši agrīni pēc sirds operācijas, apraksta miokarda nekrozes zonas, kas kopumā aizņem apmēram 30% no kreisā kambara miokarda, un secina, ka tas varētu būt iemesls samazinātai sirds izsviedes funkcijai [10]. Savukārt tajā pašā gadā cita pētnieku grupa norāda, ka akūts difūzs miokarda infarkts ir bieži sastopams pacientiem, kuri miruši agrīni pēc vārstuļu endoprotezēšanas, un norāda, ka tas varētu būt saistīts ar metodēm, kas tikušas izmantotas, lai aizsargātu miokardu intraoperatīvi. Viņi diskutē, ka iemesls acīmredzot ir nepietiekamā miokarda apgāde ar skābekli un neadekvāta miokarda subendokardiālā slāņa perfūzija.

Nepieciešamība aizsargāt miokardu no intraoperatīva bojājuma eksistēja jau pirms mākslīgās asinsrites attīstības. Oklūzijas tehnikas ieviešana atļāva veikt pašu vienkāršāko intrakardiālo defektu novēršanu, bez tam oklūzijas laiku varēja pagarināt, pievienojot sistēmiskās hipotermijas metodi (30°C) [21, 162]. Attīstoties mākslīgajai asinsritei, atziņa, ka vienkārša hipotermija var pasargāt miokardu no išēmijas, ko izraisa aortas oklūzija, kalpoja par pamatu dziļās hipotermijas metodes izstrādāšanai, lai aizsargātu sirdi un pārējos iekšējos orgānus, kas savukārt pieļāva ilgāku oklūzijas laiku un deva iespēju veikt daudz sarežģītākas sirds operācijas.

Latvijā pie šīs metodes ieviešanas klīniskajā praksē strādāja profesors Aris Lācis, kurš izgudroja speciālu vannu. Šeit notika pacienta ķermeņa temperatūras pazemināšana operācijas laikā pat zem 25°, un tādējādi bija iespējams veikt sirds operāciju bez mākslīgās asinsrites [97]. Paralēli tika pētīta dziļās hipotermijas ietekme uz pediātriskā pacienta organismu perioperatīvi, un konstatēja, ka zemā temperatūrā paaugstinās neesterificēto taukskābju līmenis, kā arī glikozes un laktātu līmenis [98]. Bija arī mēģinājumi kombinēt dziļo hipotermiju ar ķīmisku sirdsdarbības apstādināšanu, un par „drošu” aortas oklūzijas laiku uzskatīja 40 minūtes bērniem ar svaru līdz 10 kg, bet lielākiem – līdz pat 115 minūtēm [96].

Mākslīgās asinsrites attīstība papildus deva iespēju izvairīties no hemodinamiskā kolapsa sirds operāciju laikā. Tomēr sirds aktivitāte pati par sevi bija diezgan

apgrūtinoša ķirurgam, lai veiktu sarežģītas manipulācijas. Tajā laikā bija zināms, ka išēmija izraisa ATP rezervju izsīkšanu, no kā ir atkarīga sirdsdarbība, un tādējādi sirds apstājas. Išēmija ir cēlonis miokarda nekrozei, un līdz ar to pēc reperfūzijas novēro sirds kontraktūru, ko izraisa kalcija nekontrolēta ieplūšana šūnās – „akmens sirds” [33, 85, 162]. Tā kā no šāda stāvokļa izveseļošanās vairs nav iespējama, pētnieki mēģināja izstrādāt metodes, lai sirdi apstādinātu ķīmiskā veidā, t.i. tiktu pasargātas sirdsdarbībai nepieciešamās ATP rezerves. Pirmo reizi šādus ķīmiskos aģentus pielietoja *Melrose et al.* 1955. un 1957.gadā. To var uzskatīt arī par asins kardioplēģijas pirmssākumiem, jo 2,5% kālija citrāts tika pievienots oksigenētām asinīm un tiešā veidā ar šļirci ievadīts aortas saknē proksimāli no aortas oklūzijas vietas [10, 111, 162]. Šī asistoles izraisīšanas metode, kuru *Lam et al.* vēlāk nosauca par **kardioplēģiju** [99, 162], pamatojās uz to, ka kālija citrāts pietiekošā koncentrācijā ir spējīgs izraisīt tūlītēju sirdsdarbības apstāšanos. Tomēr, neskatoties uz to, ka kardioplēģijas efekts tiešām tika sasniegts pateicoties kālija citrāta ķīmiskajai iedarbībai, šī asistoles izraisīšanas metodes izmantošana diezgan drīz tika pārtraukta, jo bija daudz ziņojumu par lielu pēcoperācijas mirstību un patoloģiskām komplikācijām pēc sirds ķīmiskās apstādināšanas. Vienlaicīgi citur pasaulē *Bretschneider et al.* un *Kirsch et al.* pielietoja intracelulāros kristaloīdu šķīdumus [29, 89]. *Bretschneider* dizainēto kardioplēģijas šķīdumu arī šobrīd plaši izmanto gan miokarda aizsardzības nodrošināšanai, gan arī transplantoloģijā, iekonservējot donora orgānus. Mūsdienās šo miokarda aizsardzībai nepieciešamo šķīdumu pazīst ar nosaukumu *Custodiol*.

Pirms ķīmiskās kardioplēģijas plašas izmantošanas uzsākšanas daudz tika darīts, lai išēmijas izraisītos bojājumus samazinātu vēl arī ar kādas citas metodes palīdzību. Topiskās sirds hipotermijas metodi piedāvāja *Shumway* un *Lower* [150], kā arī *Nelson et al.* [123,124] un *Buckberg et al.* [25], un to vēlāk klīniskajā praksē sekmīgi ieviesa *Griep et al.* [53,54], jo ar topisko sirds hipotermiju, to veiksmīgi kombinējot ar mākslīgo asinsriti, izdevās panākt ievērojamu perioperatīvās letalitātes samazināšanos. Tomēr 60-to gadu beigās veiktie pētījumi, kuros atspoguļoti autopsijas rezultāti, kas veiktas pacientiem, mirušiem pēc sirds operācijas, liecināja, ka esošās miokarda protekcijas metodes ir nepietiekamas – joprojām autopsijās tika atklāta subendokardiāla miokarda nekroze. Savukārt laboratorie izmeklējumi liecināja, ka topiskā sirds hipotermija nepietiekoši pasargā miokardu no išēmijas radītiem bojājumiem.

Par ķīmiskās kardioplēģijas izmantošanu atkal sāka diskutēt *Gay* un *Ebert* [50], un *Tyers et al.* [159]. Viņi atklāja, ka *Melrose* pielietotā kardioplēģija ir nevis nepareiza

pēc būtības, bet gan neefektīvs ir viņa izmantotais 2,5% kālija citrāts. Viņi popularizēja uz kāliju balstītas kardioplēģijas izmantošanu, lai sasniegtu sirds elektromehānisko apstāšanos. Vienlaikus turpinājās pētījumi, kuros atklājās, ka ķīmiskās kardioplēģijas efektivitāti var uzlabot, kombinējot to ar hipotermiju [52,62,87].

Mūsdienās pasaulē plaši tiek lietotas divas kardioplēģijas metodes, lai panāktu sirdsdarbības apstāšanos – *kristaloīdu* un *asiņu* kardioplēģija. *Hearse et al.* [63] *St. Thomas* slimnīcā Londonā izveidoja ekstracelulāru šķīdumu, kura darbība pamatojas uz zinātnisku izpratni par išēmijas izraisītiem bojājumiem. Šajā šķīdumā ietilpa dažādi specifiski komponenti, piemēram, kālijs, lai panāktu sirds asistoli un saglabātu nebojātu miokardu, un magnijs, kas neitralizē kalcija negatīvo darbību. Tā kā rezultāti liecināja par šī izgudrojuma lielo efektivitāti, lai pasargātu miokardu no išēmijas izraisītiem bojājumiem, pasaulē šis šķīdums tika un joprojām tiek plaši izmantots miokarda intraoperatīvajai aizsardzībai. Savukārt 70-gadu beigās un 80-gadu sākumā *Follette et al.* [43,45,46] piedāvāja metodi *aukstā hiperkaliēmiskā asiņu kardioplēģija*. Mūsdienās tā ir ieguvusi lielu popularitāti, jo, tā kā asinīm piemīt tādas fizioloģiskas īpašības kā efektīvas skābekļa transportēšanas un buferēšanas spējas, un šeit ir arī endogēnie brīvo radikāļu skavendžeri un detoksificējošās substances, pēcoperācijas rezultāti ir ļoti labi.

### 2.1.2. Miokarda bojājuma patofizioloģija

Tā kā uz sirdi perioperatīvi iedarbojas dažādi kompleksi patofizioloģiski spēki, bieži vien pilnībā to pasargāt no bojājuma ir grūti. Jāatceras, ka sirdi ietekmē gan preoperatīvā slimība, gan arī miokarda un celullārā disfunkcija, globālā un reģionālā išēmija, kā arī pacientu dažādā jutība pret išēmijas - reperfūzijas ietekmi un izvēlēto kardioprotekcijas metodi. Tādējādi vienas konkrētas metodes izvēlne bieži var būt nepietiekoša, un ķirurģiskajai komandai operācijas laikā ir jāizmanto vairākas, lai nodrošinātu adekvātu miokarda aizsardzību.

Miokarda bojājumu patofizioloģiski var iedalīt 3 fāzēs, atkarībā no laika, kad tas ir izveidojies:

1. Bojājums pirms mākslīgās asinsrites vai kardioplēģijas, ko dēvē par „neprotektīvo” išēmiju.
2. Bojājums mākslīgās asinsrites laikā jeb „protektīvā” išēmija – tā ir multifaktoriāla un ir atkarīga no kardioplēģijas metodes izvēlnes.



3. Reperfūzijas bojājums, kas var veidoties gan pēc aortas oklūzijas beigām, gan arī pēc mākslīgās asinsrites pārtaukšanas. Reperfūzijas bojājumu var iedalīt agrīnajā (<4stundām) un vēlīnajā (>4stundām) atkarībā no neitrofilu izraisītas tūlītējas organisma atbildes reakcijas vai vēlākām izmaiņām, ko izraisa citi mediatori.

*Neprotektīvā išēmija:* Išēmijas bojājumu izraisa hipotensija (piemēram, ventrikulāras fibrillācijas un kardiogēna šoka gadījumos) vai koronāro artēriju spazma pirms mākslīgās asinsrites. Bojājums izveidojas jau pirms miokarda aizsardzības metodes izmantošanas.

*Protektīvā išēmija:* Išēmija izveidojas nepietiekoša kardioplēģijas šķīduma ievades vai tās nepietiekošas izplatīšanās pa miokardu rezultātā.

*Reperfūzija:* Išēmija var veidoties gan embolizācijas, gan koronārās artērijas nejaušas saspiešanas rezultātā. Tā var notikt uzreiz pēc aortas oklūzijas beigām.

### 2.1.3. Išēmija

Kā zināms, efektīva sirdsdarbība ir tieši atkarīga no adekvāta skābekļa daudzuma pievades miokardam atkarībā no nepieciešamības. Tomēr ir jābūt arī pietiekošai asiņu plūsmai, ar kuras palīdzību tiku aizvadīti metabolīti, kas izveidojušies aerobā un anaerobā metabolisma rezultātā un kuri pēc uzkrāšanās miokardā var izraisīt tā bojājumu. Tāpēc išēmiju var definēt kā nepietiekošu audu perfūziju, lai nodrošinātu adekvātu aerobo metabolismu miokardā, kas nepieciešama sirdsdarbības nodrošināšanai. Līdz ar to jāatceras, ka išēmijas radītus sirdsdarbības traucējumus var izraisīt ne tikai nepietiekoša skābekļa pievade miokardam, bet arī tādu metabolītu kā laktāta, CO<sub>2</sub> un ūdeņraža jonu uzkrāšanās. Pēdējo gadu laikā ir atklāts, ka koronāro artēriju autoregulāciju nodrošina balanss starp endotēlija veidotām vazoaktīvām substancēm – vazodilatatoriem NO un adenozīnu, un vazokonstriktoriem endotelinu un tromboksānu. Šo smalko balansu tieši apdraud neitrofilu izraisīts iekaisums, kas raksturīgs išēmijas – reperfūzijas bojājumam un mākslīgajai asinsritei.

Izpratne par galvenajiem patofizioloģiskajiem mehānismiem, kas nosaka išēmijas bojājuma apjomu, nav daudz mainījies. Par nozīmīgākajiem joprojām uzskata išēmijas ilgumu, miokarda adekvātu apgādi ar skābekli un to, cik daudz paši audi ir izmainīti sakarā ar pamatsaslimšanu. Bez tam ir arī būtiska atšķirība starp

globālu un reģionālu miokarda išēmiju, jo, piemēram, globālai, izraisītai ar kardioplēģiju, pie dziļas hipotermijas būs citāds raksturs kā normotermiskai, ko sastop pie palielināta kreisā kambara vai hroniskas sirds išēmiskās slimības. Tas ir ļoti būtisks faktors, ko jāņem vērā, plānojot sirds operāciju. Galvenā fizioloģiskā atšķirība starp abiem išēmijas veidiem ir miokarda vajadzība pēc skābekļa. Pie reģionālās išēmijas tā sastāda 70% no strādājošam miokardam nepieciešamā daudzuma, savukārt, salīdzinot ar sirds muskuli pie globālas išēmijas, tā ir 4 reizes lielāka [51,162]. Tas nozīmē, ka pie samazinātas asiņu plūsmas koronārajās artērijās lielāks enerģētiskās apgādes deficīts būs reģionālās išēmijas gadījumā. Līdz ar to var izskaidrot faktu, ka šajā gadījumā bojājums attīstās daudz ātrāk un ir daudz smagāks.

Ir zināms, ka išēmijas laiks, pēc kura sākas neatgriezeniskas izmaiņas miokardā, ir atkarīgs no tādiem faktoriem kā išēmijas smagums, miokarda temperatūra, enerģijas nepieciešamība un kollaterālā asiņu plūsma, un neatgriezeniskas izmaiņas sākas jau 30 minūšu laikā pēc koronāro artēriju oklūzijas. Tomēr arī īsāka globāla išēmija var izraisīt dažāda smaguma sistolisku un diastolisku sirdsdarbības disfunkciju. Tādējādi, lai reducētu išēmijas bojājuma smagumu, ir attīstījušās tādas stratēģijas kā tūlītēja sirds asistoles izraisīšana un kreisā kambara drenēšana, lai panāktu samazinātu nepieciešamību pēc skābekļa sakarā ar pasīvu kambara sienas stresu, un to pasargātu no iestiepšanas. Pateicoties šīm metodēm, kā arī kardioplēģijas attīstībai, aortas oklūzijas laiks no 15 līdz 45 minūtēm var tikt pagarināts pat līdz 4 stundām.

Miokarda nepieciešamība pēc skābekļa ir tieši atkarīga no tādiem faktoriem kā spiediens aortā vai sirds kreisā kambara sienas stresa, sirdsdarbības, inotropiskā stāvokļa un dažādiem mazākiem faktoriem kā metabolisms, jonu homeostāze pēc elektromehāniskās aktivitātes atsākšanās un oksidatīvā enerģija, kas nepieciešama miocītu rekonstrukcijai pēc išēmijas. Mākslīgā asinsrite un sirdsdarbības apstāšanās diastolē samazina sirds darbu par 50% [142,162], un miokarda nepieciešamība pēc skābekļa vēl vairāk tiek samazināta, reducējot bazālo metabolismu ar hipotermijas palīdzību. Skābekļa apgādes un nepieciešamības atšķirību gan pie globālas, gan pie reģionālas išēmijas var samazināt, veicot kreisā kambara dekompresiju. Līdz ar to, kombinējot šīs metodes, būtiski var tikt aizkavēta miokarda nekrozes vai kāda cita bojājuma attīstība.



#### 2.1.4. Reperfūzija

Ievērojot literatūrā pieejamo informāciju, vēl viens mehānisms, kas var izraisīt miokarda bojājumu, ir miokarda reperfūzija. Tiek minēts, ka tā var izraisīt miocītu, koronāro asinsvadu endotēlija un mazo asinsvadu postišēmisku bojājumu. Tas attīstās neatkarīgi no išēmijas, un ir kā sekas procesam, kas sākas pēc tam, kad pacienta miokardā ir atjaunota asiņu apgāde. Reperfūzijas izpausme notiek agrīnā pēcoperācijas periodā kā postišēmiska sirds kontraktilitātes disfunkcija, kad netiek novērots morfoloģisks miokarda bojājums vai tā nekroze. Par šo bojājuma veidu un novēršanas iespējām pētnieki sāka runāt samērā vēlu [43,45,47,86], taču tika pierādīts, ka šāda problēma eksistē. Kā galvenie patofizioloģiskie miokarda išēmijas-reperfūzijas mehānismi tika definēti (a) kalcija ieplūšana šūnās un normālās kalcija intracelullārās homeostāzes izjukšana, (b) neitrofilu darbība, (c) skābekļa brīvo radikāļu ietekme, kurus veido ne tikai neitrofili, bet arī miocīti un asinsvadu endotēlijs, (d) miokarda tūska. Mākslīgā asinsrite kopā ar kardioplēģiju dod unikālu iespēju modificēt reperfūzijas apstākļus (hidrodinamiski un ar temperatūras palīdzību), kā arī ar konkrētu apstākļu nodrošināšanu (pH, metabolītu substrāti, hipokalciēmija, skābeklis, medikamenti) tiešā veidā iedarboties uz šiem bojājumu mehānismiem.

Kalcija dishomeostāze reperfūzijas laikā ir būtisks faktors, kas izraisa miokarda postišēmisku bojājumu. Strauja intracelullārā kalcija daudzuma palielināšanās reperfūzijas laikā notiek uz sarkoplazmatiskā tīkla rezervju rēķina un nekontrolēta kalcija ieplūšanas no ekstracelullārās telpas caur L-tipa kanāliem. Kā sekas šim procesam ir enerģētisko fosfātu, kas nepieciešamas ATP produkcijai, rezervju strauja samazināšanās, katalītisko enzīmu aktivācija un no kalcija atkarīgās aktīna-miozīna-troponīna sistēmas disfunkcija, kas savukārt izraisa miokarda kontraktūru un fenomenu, ko sauc par „akmens sirdi”.

Mehānismi, kas izraisa reperfūzijas izraisītu kalcija intracelullāro uzkrāšanos, ir dažādi. Normāli tā ieplūšanu šūnā kontrolē gan aktīvie, gan pasīvie procesi, un šīs transportsistēmas tieši ietekmē skābekļa brīvie radikāļi, citokīni un aktivētais komplekts, kuri izveidojušies reperfūzijas laikā. Šie procesi izraisa kalcija nekontrolētu ieplūšanu šūnās – gan pasīvā veidā caur kalcija kanāliem, gan arī aktīvā veidā caur AMP atkarīgiem kanāliem. Tie savukārt tiek aktivēti, pateicoties  $\alpha$ -adrenoreceptoru aktivācijai, ko izraisa postišēmiskā pastiprinātā kateholamīnu

izdalīšanās, un Na-Ca kanālu, kas ir atkarīgi no intracelullārā Na daudzuma, darbības nomākumam.

Normālos fizioloģiskos apstākļos kalcija uzkrāšanās sarkoplazmātiskajā tīklā un nedaudz arī mitohondrijos pasargā šūnas no pārmērīga tā daudzuma, taču šim procesam nepieciešamas ATP rezerves, kuras savukārt išēmijas laikā ir stipri ierobežotas. Līdz ar to kalcija nokļūšana sarkoplazmātiskajā tīklā ir apgrūtināta un tas noved pie vēl lielākas kalcija intracelullārās uzkrāšanās.

Kopumā ņemot, viens no miokarda aizsargāšanas mērķiem ir novērst intracelullāro kalcija uzkrāšanos reperfūzijas laikā, ko var panākt, samazinot tā daudzumu ekstracelullārajā telpā un panākot arī jonu (K, Na, Mg, Ca) balansu, lai uzlabotu kalcija ekstracelullāro transportu [100,162].

Kā zināms, skābekļa brīvie radikāli ļoti agresīvi iedarbojas uz dažādiem bioloģiskiem substrātiem un ir vieni no neitrofilu un fagocītu baktericīdiem aizsardzības mehānismiem. Tomēr tie ir potenciāli toksiski arī pret paša organisma šūnām. Išēmijas-reperfūzijas ietekmei pakļautā miokardā šie brīvie radikāli izraisa tādas patoloģiskas pārmaiņas kā miocelullāro membrānu lipīdu komponentu bojājumu (tiek bojāti mitohondriji un sarkoplazmātiskais tīkls) [91,132,162] un vaskulārā endotēlija funkciju traucējumus [101], pastiprināti izdaloties vazoaktīvām un antiinflamatorām vielām (adenozīns un NO). Šie kompleksie mehānismi izraisa postišēmisku sirds disfunkciju un disritmijas, kā arī morfoloģisku miokarda bojājumu un nekrozi.

Miokarda išēmija neatkarīgi no tā, vai tā ir globāla sakarā ar aortas oklūziju, vai arī reģionāla sakarā ar koronāro artēriju oklūziju, izraisa arī pastiprinātu skābekļa brīvo radikālu produkciju. Bez tam notiek tādu endogēno antioksidantu kā superoksīda dismutāzes, katalāzes, glutaciona un glutaciona peroksidāzes koncentrācijas audos samazināšanās. Līdz ar to tiek nomākta sirds dabisko aizsargmehānismu darbība, un sirds kļūst jutīgāka pret skābekļa brīvo radikālu darbību.

No ķirurģiskā viedokļa ir izdalīti vairāki operācijas etapi, kad sirds var tikt pakļauta agresīvai skābekļa brīvo radikālu ietekmei : (a) kardioplēģijas ievade sirdī, kas iepriekš bijusi pakļauta „nepasargātās” išēmijas ietekmei, vai arī tās nokļūšana revaskularizētā sirds segmentā; (b) atkārtotas kardioplēģijas ievadīšanas laiks; (c) aortas oklūzijas beigšanas laiks, kad sirds tiek pakļauta reperfūzijai. Skābekļa brīvo radikālu daudzums miokardā ir tieši atkarīgs no išēmijas bojājuma smaguma, aktivēto neitrofilu darbības, skābekļa koncentrācijas kardioplēģijas šķīdumā, kā arī no endogēno antioksidantu apjoma audos. Teorētiski varētu uzskatīt, ka asiņu kardioplēģija dod lielāku iespēju

veidoties vairāk brīvajiem radikāliem nekā kristaloīdu kardioplēģija, jo tajā ietilpst vairāk skābeklis, tomēr praktiski liela atšķirība nav novērota, bez tam, izmantojot asiņu kardioplēģiju, miokardam tiek piegādāts papildus endogēnie antioksidanti un to nevar panākt ar kristaloīdu kardioplēģiju.

Ļoti liela nozīme miokarda reperfūzijas bojājuma patoģenēzē ir neitrofiliem. Agrīnajā reperfūzijas fāzē notiek aktivēto neitrofilu kontakts ar asinsvadu endotēliju, kas izraisa iekaisuma reakcijas sākšanos. Būtiska nozīme tajā ir adhēzijas molekulām: (a) selektīniem (P-,L-,E-selektīnam), kas ir glikoproteīni un iesaistās agrīni (<15 min) (P-selektīns atrodas endotēlija šūnās un tā ekspresiju uz membrānas virsmas aktivizē tādi proinflammatori mediatori kā brīvie skābekļa radikāli, trombīns, komplements, histamīns un ūdeņraža peroksīds, kuru izdalīšanos savukārt veicina išēmija-reperfūzija un mākslīgā asinsrite); (b)  $\beta 2$ -integrīniem (glikoproteīni uz neitrofilu ārējās membrānas); (c) imunoglobulīnu adhēzijas molekulām (ICAM-1, VCAM-1, PCAM-1), kas iesaistās vēlīni (2 – 4 stundas). Ņemot vērā to, ka pati mākslīgā asinsrite jau ir kā faktors, kas izraisa neitrofilu aktivizāciju, miokards tiek pakļauts to darbībai gan asins kardioplēģijas, gan reperfūzijas laikā pēc aortas oklūzijas.

Miokarda išēmija un reperfūzija izraisa nevēlamas pārmaiņas arī tādos fizioloģiskos mehānismos, kas regulē intra- un ekstracelullāro šķidrums balansu. Tas savukārt veicina miokarda tūskas attīstību [132]. Šie mehānismi ir palielināts osmotiskais spiediens, ko izraisa anaerobās glikolīzes, lipolīzes, ATP hidrolīzes galaprodukti, intracelullāra Na akumulācija, kas izraisa ūdens uzkrāšanos intracelullārajā telpā [36, 162], kā arī palielināta kapilāru caurlaidība. Pie reperfūzijas normoosmotiskās asinis ātri izveido osmotisko gradientu starp intracelullāro un ekstracelullāro telpu, un izveidojas miokarda tūska. Bez tam tā var palielināt mikrovaskulāro rezistenci līdz tādai pakāpei, kas ietekmē asinsplūsmu („no-reflow” fenomēns) un difūzijas attālumu starp miofibrillām, kas savukārt izraisa nepietiekamu skābekļa apgādi. Ir zināms, ka kardioplēģijas šķīduma lietošana var padziļināt tūska išēmiskā miokardā sakarā ar palielinātu ievadīšanas spiedienu, hemodilūciju un hipoosmolaritāti, ko izraisa kristaloīdu kardioplēģijas lietošana, kā arī fizioloģiskas jonu sūkņu darbības izmaiņas sakarā ar hipotermiju.

Vēl viens no reperfūzijas izraisītiem bojājumiem ir izmainīta mikrovaskulārā asinsplūsma. Šajā gadījumā runā par „no-reflow” fenomenu [90,162], ko izraisa postišēmiska audu tūska, intersticiāla hemorāģija, kā arī aktīva vazokonstrikcija sakarā ar endotēlija izdalīto vazodilatatoru trūkumu, neitrofilu veidotiem vazokonstriktoriem un kapilāru obstrukciju ar neitrofilu masām. Tā ir sekundāra miokarda išēmija

reperfūzijas laikā, kad kādi miokarda rajoni nesaņem adekvātu asiņu apgādi sakarā mazo asinsvadu bojājumu.

Tā kā vērā ņemamu miokarda bojājumu var izraisīt tieši reperfūzija, turpinās pētījumi, kā to labāk novērst. Tā, piemēram, *Chunyan et al.* ir pētījuši saistaudu šūnu faktoru  $1\alpha$  (SDF-1), kas, aktivizējot cilmes šūnas, stimulē lokāli angiogēnēzi pacientiem pēc miokarda infarkta. Secinājumos autori konstatē, ka šis faktors izraisa akūtu kardioprotekciju, kas ir kā reakcija uz išēmiju/reperfūziju un varētu noderēt turpmākiem pētījumiem par miokarda aizsardzību no reperfūzijas ietekmes [31]. Savukārt *Nomura et al.* ir pētījuši respiratorās un metabolās acidozes ietekmi uz reperfūzijas fāzi pēc hipotermiskas kardioplēģiskas išēmijas jēru sirdīs un apgalvo, ka īslaicīga hiperkarbiska reperfūzija pēc išēmijas uzlabo sirds funkciju sakarā ar koronāro artēriju dilatāciju [127].

Ir atklāta fermenta angiopoetīna pozitīvā ietekme, pasargājot miokarda šūnas no apoptozes [101], bet, savukārt, tetrahidrobiopterīns, kas ir būtisks faktors endogēnā NO sintēzē, ievērojami uzlaboja sirds un plaušu funkciju agrīnajā reperfūzijas fāzē pēc mākslīgās asinsrites un aortas oklūzijas [157]. Vēl ir mēģināts samazināt išēmijas/reperfūzijas ietekmi tieši uz bērna nenobriedušo miokardu, pirms operācijas ievadot pacientam adenozinu [77,169] vai deksametazonu [64]. Neskatoties uz to, ka adenozīns izraisīja asinsspiediena krišanos, postoperatīvi tika konstatēts ievērojami zemāks troponīna I līmenis, bet deksametazons jaundzimušajiem pēc iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijām ievērojami samazināja proinflammatoro un palielināja antiinflammatoro mediatoru izdalīšanos. Līdz ar to novēroja mazāku miokarda šūnu bojājumu un nepieciešamību pēc inotropo medikamentu atbalsta agrīnajā pēcoperācijas periodā.

### 2.1.5. Reperfūzijas bojājuma izpausmes

- **Disritmijas** - spontāna sīnusa ritma neatjaunošanās, ventrikulāra fibrillācija un aritmijas, sakarā ar ko ir nepieciešama defibrilācija un antiaritmisko līdzekļu izmantošana, tieši liecina par sliktu miokarda aizsardzību vai tā bojājumu. Ir zināmi vairāki mehānismi, kāpēc tās attīstās: (a) kā smagas išēmijas rezultāts; (b) sakarā ar kalcija pastiprinātu intracelullāru uzkrāšanos; (c) kā jonu homeostāzes izjukums sakarā ar membrānu bojājumu, ko izraisījuši skābekļa brīvie radikāli.

- **Postišēmiska sistoliska un diastoliska disfunkcija.** Reperfūzija ar asinīm, kas seko normotermiskai reģionālai vai globālai išēmijai izraisa sirds kreisā kambara sistolisku un diastolisku disfunkciju, kas nav saistīta ar morfoloģiskām izmaiņām miokardā. Tiek uzskatīts, ka lielāka nozīme ir ātrumam, ar kādu atjaunojas ATP (tieši atkarīgs no miokarda skābekļa patēriņa), nevis tā daudzumam. Vēl postišēmiskā disfunkcija var būt saistīta ar kalcija dishomeostāzi, kā arī tieši mākslīgās asinsrites (hemodilūcija) un kardioplēģijas šķīduma aģentu izraisīta (hiperkaliēmija, hipokalciēmija). Diastoliskā disfunkcija var veidoties tieši saistībā ar sirds kambaru postišēmisko „stīvumu”, ko izraisa miokarda tūska un kalcija dishomeostāze miokardā. Samazināta diastoliskā sirds relaksācija izmaina kambaru uzpildīšanās apjomu diastolē.
- **Miokarda nekroze** - par to liecina tādu enzīmu pieaugums asins serumā postoperatīvi kā kreatinīnkināze un laktāta dehidrogenāze, kas ir miocelullārās nekrozes rādītāji.
- **Endoteliālā disfunkcija** - išēmija-reperfūzija ietekmē ne tikai miocītus, bet arī citus šūnu tipus sirdī, un arī tas nosaka kopējo miokarda bojājuma ainu. Tā, piemēram, artēriju un vēnu endotēlijs ļoti cieš no išēmijas-reperfūzijas, un ir primārā vieta, kur notiek komplementa un neitrofilu aktivācija, kuri savukārt izraisa iekaisuma reakciju. Līdz ar to endoteliālā disfunkcija, kas var pastāvēt vēl ilgu laiku pēc akūtās fāzes, ir nozīmīga išēmijas-reperfūzijas bojājuma sastāvdaļa, un tās izpausme ir kā sistēmiska iekaisuma reakcija.
- **Apoptoze.** Ir zināms, ka šī ģenētiski ieprogrammētā šūnu nāve ir sastopama pie miokarda infarkta un išēmijas-reperfūzijas, un ka išēmija tikai kopā ar reperfūziju var izraisīt apoptozi [132]. Arī hipoksija var būt kā šī procesa stimulators. Tomēr nav pierādīts, ka mākslīgā asinsrite vai kardioplēģija ir ļoti nozīmīgs apoptozes izraisītājs, vai ka tā ir saistīta ar endoteliālo un miokarda kontraktilitātes disfunkciju.

### 2.1.6. Miokarda īpatnības bērniem un jaundzimušajiem

Kopumā ņemot, tiek uzskatīts, ka jaundzimušo un bērnu sirdis ir izturīgākas pret išēmijas-reperfūzijas bojājumu, salīdzinot ar pieaugušajiem [81,114]. Tomēr šo rezistenci var arī nenovērot pie cianotiskā tipa sirdskaitēm.

Nenobriedušajās sirdīs miocītu sarkolemma ir izturīgāka pret kalcija dishomeostāzi un tās izraisīto bojājumu. Ir zināms, ka tai ir stiprākas glikokaliceālās saites, kas savukārt ir rezistentākas pret kalcija nekontrolētu ieplūšanu šūnās pēc išēmijas. Toties, ja kalcijs ir jau tur nokļuvis, nenobriedušajās sirdīs tā intracelullāra imobilizācija ir apgrūtināta, kas padara šūnas jūtīgākas pret kalcija toksisko iedarbību [81].

Pieaugušo miokardā galvenais enerģētiskais avots ir taukskābes. Tā ir arī bērniem, taču galvenā atšķirība ir tā, ka nenobriedušajā miokardā ir arī relatīvi lielas glikogēna rezerves. Līdz ar to daudz enerģijas var izveidoties anaerobā ceļā, kas ir svarīgi išēmijas gadījumā. Šāda priekšrocība bērniem ir apmēram līdz 2 mēnešu vecumam. Arī lielākas aminoskābju rezerves var nodrošināt papildus enerģētisko rezervju veidošanos anaerobā veidā. Bez tam miokarda ATP rezerves bērnu miokardā izsīkst lēnāk kā pieaugušo, jo sirdsdarbības nodrošināšanai ir nepieciešams mazāk enerģijas. Kopumā var secināt, ka normāls nenobriedis miokards ir daudz izturīgāks pret išēmiju kā pieaugušajiem. Tomēr ir arī atklāts, ka tajā ir nepietiekošs daudzums fermenta 5-nukleotidāzes, kas padara mazāk iespējamu cikliskā AMP pārveidošanos atpakaļ par ATP.

Komplementa aktivācijai un neitrofiliem ir liela nozīme pie reperfūzijas bojājuma gan nenobriedušā, gan nobriedušā miokardā, un nav atklātas būtiskas atšķirības. Lokālo iekaisuma atbildes reakciju pastiprina skābekļa brīvo radikālu ietekme [9,82], bet jaundzimušie ir īpaši jūtīgi, jo tiem ir nenobriedusi dabiskā antioksidantu sistēma [144,153]. Tāpēc išēmijas-reperfūzijas izraisīts bojājums tiem agrīnajā pēcoperācijas periodā var izpausties klīniski smagāk [128]. Tomēr literatūrā ir sastopami arī pētījumi, kuros apgalvots, ka jaundzimušajiem ir īpaši pielāgošanās mehānismi, kas padara tos izturīgākus pret hipoksiju un išēmiju [114].

Tomēr tas, kas ir raksturīgs normālam nenobriedušam miokardam, ne vienmēr būs raksturīgs slimam, bet ķirurģiska iejaukšanās ir nepieciešama cianotisko sirdskaišu un sirds mazspējas novājinātam sirds muskulim. Pētījumi liecina, ka šādam miokardam būs lielāka funkcionāla depresija pēc išēmijas salīdzinot ar normālu nenobriedušu, un



līdz ar to var apgalvot, ka tas ir daudz jūtīgāks pret globālu miokarda išēmiju [81]. *Modi et al.* ir veikuši pētījumu par cianozes, vecuma un patoloģijas ietekmi uz bazālo nenobrieduša miokarda metabolismu. Viņi veica biopsijas pirms išēmijas un pētīja adenīna nukleotīdus, purīnu un laktātus, un secināja, ka cianoze un vecums būtiski ietekmē bazālo nenobrieduša miokarda metabolismu. Cianotiskiem pacientiem ir augstāka laktātu koncentrācija, bet neliels vecums savukārt ir asociēts ar zemāku ATP un augstāku adenīna nukleotīdu līmeni [116].

### 2.1.7. Miokarda aizsardzības būtiski aspekti

Tā kā miokarda aizsardzības nodrošināšana ir būtiska kardiķirurģijas subdisciplīna, ir svarīgi, lai ķirurgs zinātu dažādas aizsardzības metodes un prastu tās vajadzīgā brīdī izmantot, jo, lai būtu veiksmīgs katras kardiķirurģiskas manipulācijas iznākums, ir jānodrošina adekvāta miokarda aizsardzība.

Ir zināms, ka sirdij ir lielas funkcionālas rezerves un ka normāli tā ir spējīga kompensēt būtisku bojājumu. Tomēr šī spēja ir tieši atkarīga no katra pacienta funkcionālām īpatnībām un slimības. Tāpēc ir jāatceras par 4 būtiskiem faktoriem, kas ir jānodrošina kardioplēģijai: (1) ātra sirdsdarbības apstāšanās, (2) pagarināts sirds elektromehāniskās aktivitātes zudums, (3) išēmijas minimalizācija, (4) reperfūzijas kontrole. Katrs no šiem faktoriem ir svarīgs un pats par sevi komplekss, tādēļ nav konkrēta metode, kas būtu vislabākā no miokarda aizsardzības viedokļa. Veiksmīga iznākuma nodrošināšanai nepieciešams kombinēt dažādas metodes un ir svarīgi saprast išēmijas-reperfūzijas izraisītos procesus miokardā [102,162]. Piemēram, var pamatā izmantot hipotermijas izraisītu miokarda aizsardzību, kas samazina nepieciešamību pēc biežas kardioplēģijas ievadīšanas un ļauj vairāk fokusēties uz pašu operāciju. Tomēr šajā gadījumā ir jāreķinās ar lielāku postoperatīvu diastolisko disfunkciju, garāku mākslīgās asinsrites laiku un citām problēmām, asociētām ar nepietiekošu kardioplēģijas šķīduma ievadi miokardā. Savukārt, ja operācija noritēs normotermijā un tiks veikta biežāka kardioplēģijas šķīduma ievade, nāksies sastapties ar risku, ka kādā no miokarda rajoniem kaut kāda iemesla dēļ tas nenokļūs pietiekošā daudzumā, kā rezultātā sirds muskulis cietīs no išēmijas. Savukārt ieguvumi būs tādi, ka ātri atjaunosies sirdsdarbība un samazināsies nepieciešamais reperfūzijas laiks, kā arī vajadzība postoperatīvi pēc inotropā atbalsta medikamentiem. Kā redzams, neviena no metodēm nav „ideāla” un miokarda aizsardzībai ir svarīgi izmantot dažādas stratēģijas.

Ātras sirds asistoles panākšanas princips ir ļoti svarīgs. Ja sirds ir silta un darbojas, ātri tiek iztērētas ATP rezerves. Var teikt, ka nelielā laika sprīdī nepietiekoši dekompresēta darbojoša sirds normotermijā iztērē tikpat daudz ATP rezervju kā tāda, kura atrodas kardioplēgiskā asistolē 20 minūšu laikā. Vēl būtisks faktors ir sirds kreisās puses drenēšana. Tā kā asinis tiek aizvadītas no kreisā kambara, nav kompresijas uz tā sienām, un tiek aizkavēta asiņu izgrūšana okludētajā aortā. Līdz ar to sirds kreisā puse saņem pamatā tikai kardioplēģiju no aortas saknes, un tādējādi iestājas ātra sirds asistole [162]. Atsevišķos sirds ķirurģijas centros līdzīga efekta panākšanai izmanto arī īslaicīgu ventrikulāru fibrillāciju pirms aortas oklūzijas kopā ar sistēmisko hipotermiju.

Pēc veiksmīgi panāktas sirds apstāšanās, ir svarīgi iegūt arī adekvātu elektromehāniskās aktivitātes nomākumu. To var izdarīt ar kālija palīdzību, kas miokarda aizsardzībai nepieciešamajā šķīdumā ir kopā ar magniju. Ja to nav iespējams panākt, iespējams, ka kādos miokarda rajonos kardioplēģijas šķīdums nav izplatījies pietiekošā daudzumā. Bez tam vienmēr ir jāatceras, ka, lai arī nenovēro sirds aktivitāti, var būt arī kāda neregistrēta darbība, kuras rezultātā kardiomiocītos ieplūst kalcijš, un tas savukārt veicinās reperfūzijas bojājuma attīstību.

Kopumā veiksmīga kardioplēģijas stratēģija ir tāda, kur tiek maksimāli samazināta išēmijas toksiskā iedarbība uz miokardu. Ja tas tiek panākts, var teikt, ka arī reperfūzijas bojājums ir maksimāli samazināts, un ir panākta adekvāta miokarda aizsardzība. Svarīgi atcerēties, ka išēmija un hipoksija nav viens un tas pats, un ka miokards hipoksiju pacieš vieglāk nekā išēmiju.

Kā zināms, išēmija ātri izraisa ATP rezervju izsīkumu, kas savukārt izraisa dažādu jonu, bioķīmisku un morfoloģisku reakciju kopumu, novedot pie miokarda audu neatgriezeniska bojājuma. Bez tam sirds elektromehāniskā aktivitāte pēc aortas oklūzijas veicina šo rezervju izsīkumu. Anoksiska asistole, kaut arī īslaicīga, ievērojami palielina išēmijas-reperfūzijas izraisīto bojājumu. Tāpēc sirds ķīmiska apstādināšana diastolē aizsargā ATP un saglabā miokarda enerģētiskās rezerves. Ir pierādīts, ka asistole kopā ar dekompresiju, ko nodrošina mākslīgā asinsrite ar kreisās puses drenēšanas palīdzību, samazina miokarda vajadzību pēc skābekļa par 80 – 90%.

Nepieciešamās ātrās sirds asistoles nodrošināšanai galvenā nozīme ir hiperkaliēmijai, tāpēc tas ir galvenais kardioplēģijas šķīdumu komponents. Kālijs izraisa miocītu membrānas depolarizāciju, padarot to neuzbudināmu tik ilgi, kamēr tas atrodas audos. Ievērojot, ka nekoronārās kollaterāles veic kālija izskalošanu no audiem, pēc laika sirds elektromehāniskā aktivitāte atjaunojas un to bieži pat nekonstatē. Līdz ar to

kardioplēģijas ievadīšanu nepieciešams atkārtot ik pēc 20 – 30 minūtēm. Šī papildus ievade nodrošina arī dažādu kaitīgo metabolītu izvadīšanu no audiem un išēmiskā miokarda apgādi ar skābekli. Bieži ir grūti noteikt optimālo kālija koncentrāciju kardioplēģijas šķīdumā, jo arī pārmērīga tā pievade miokardam ir kaitīga. Tāpēc vienmēr kopā ar kāliju iet arī hipopolarizējošie aģenti un hipotermija, lai tā koncentrāciju šķīdumā būtu iespējams samazināt [102,162].

Jau kopš pagājušā gadsimta 50-tajiem gadiem, kad *Bigelow et al.* pirmo reizi par to sāka diskutēt [13,14], hipotermija ir bijusi kā viens no sirds aizsardzības stūrakmeņiem. Galvenais tās mehānisms ir miokarda metabolisma ātruma un, līdz ar to, arī nepieciešamības pēc skābekļa samazināšana. Kā minēts, tā kopā ar sirds asistoli reducē šo vajadzību par 80 – 90%. Kopumā ņemot, miokarda skābekļa patēriņu regulē Van't Hoffa jeb Q10 likums, kas norāda, ka, reducējot temperatūru par katriem 10°C, miokarda nepieciešamība pēc skābekļa samazinās par 50%. Tātad vislielākā miokarda skābekļa patēriņa samazināšanās novērojama pie apstādinātas sirds starp 37°C un 25°C, ar relatīvi mazu nepieciešamās enerģijas samazināšanos pie vēl zemākas temperatūras. Samazinot bazālo metabolismu ķīmiskās kardioplēģijas laikā, palielinās sirds tolerance pret išēmiju un, līdz ar to, pagarinās „drošais išēmiskais laiks” starp kardioplēģijas šķīduma došanas intervālu. Piemēram, 45 minūtes globāla išēmija hipotermijā ir miokardam daudz labāk paciešama nekā 15 minūtes normotermijā. Miokarda aizsardzības pakāpe ir tieši atkarīga no tā temperatūras. Ir izpētīts, ka vislabākā funkcionālā atveseļošanās notiek pie 28°C temperatūras, jo pie tādas visvairāk tiek pasargātas ATP rezerves, bet lielākas hipotermijas izmantošanas rezultātā var iegūt tikai nelielu papildus pozitīvu efektu [137,162]. Sirds muskuļa nepieciešamība pēc skābekļa atšķirība starp 4° un 22°C ir visai neliela, līdz ar to nav lielas nozīmes sasniegt iespējami zemāku temperatūru. Vienmēr jāatceras, ka vislabāko miokarda aizsardzības efektu dod hipotermija tieši kopā ar sirds asistoli. Pati par sevi, ja sirds darbība nav apstādināta, tā nenodrošina tik lielu aizsardzību pret išēmiju. Hipotermijas pozitīvā ietekme nav tikai pateicoties miokarda bazālā metabolisma redukcijai. Tā arī aizkavē adhēzijas molekulu virsmas ekspresiju uz vaskulārā endotēlija, kā arī proinflammatoro mediatoru veidošanos. Šis efekts gan ir īslaicīgs un pazūd līdz ar temperatūras paaugstināšanos.

Praksē ir novēroti arī dažādi negatīvi efekti, ko izraisa hipotermija un kas būtu jāņem vērā. Aukstums pats par sevi var izraisīt miokarda bojājumu (tūska, morfoloģiskas pārmaiņas). Miokarda tūska, ko reizēm novēro pēc hipotermiska kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas, etioloģija ir kompleksa un uzskata, ka tā ir saistīta

ar šķīduma osmolalitāti vai Na akumulāciju pēc īslaicīgas Na-K-ATPāzes sūkņa inhibīcijas. Tomēr tā ir atgriezeniska un parasti pāriet uzreiz pēc reperfūzijas. Lai pasargātu miokardu, starp kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas var papildus veikt lokālu atsaldēšanu ar ledu, tomēr jāuzmanās no epikardiāla aukstuma radīta bojājuma, mitohondriju ievainojuma, un, līdz ar to, smagas postišēmiskas disfunkcijas. Bez tam pastāv iespēja izraisīt arī kādas ekstrakardiālas struktūras bojājumu (piemēram, *n.phrenicus*). *Nikas et al.* veiktajā pētījumā [125] gan tiek norādīts, ka papildus lokāla atsaldēšana ar ledu pie sistēmiskās hipotermijas nedod papildus miokarda aizsardzību, toties palielinās diafragmas paralīzes un plaušu komplikāciju risks. Vēl viens efekts, ko rada zema temperatūra, ir citrātu toksicitāte, kas savukārt izraisa miokarda kontraktilitātes depresiju un trombocitopēniju.

Svarīgi atcerēties, ka kardioplēģijas šķīdumi ir dizainēti tā, ka lielākā daļa hipotermijas izraisītās reakcijas tiek neutralizētas. Tādā veidā, piemēram, tiek novērsta hipotermijas izraisītā fibrilācija.

Miokarda tūskas profilaksē būtiska loma ir gan kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas veidam, gan arī tā uzbūvei, jo tas ietekmē intracelulārā un intersticiālā šķidrums pārvietošanos. Svarīgi ir kontrolēt ievadīšanas ātrumu, jo išēmiskā miokardā asinsvadi ir ļoti jutīgi pret perfūzijas spiedienu – tādējādi tiek samazināts postišēmiskais asinsvadu bojājums un reducēta miokarda tūskas iespēja. Tāpēc tiek mērīts kardioplēģijas infūzijas spiediens – tas tiek rekomendēts no 50 līdz 100 mmHg [24,71,72,84,162]. Savukārt no uzbūves viedokļa svarīgs faktors ir kardioplēģiskā šķīduma hiperosmolaritāte, ko nodrošina glikoze, mannīts vai hiperkaliēmija augstas kālija koncentrācijas kardioplēģiskajos šķīdumos. Izvairīties no tūskas kā komplikācijas var arī, samazinot ūdens daudzumu tajos jeb reducējot hemodilūciju, ko panāk, sajaucot kristaloīdus kopā ar asinīm 1:1, 1:2 vai 1:4 attiecībā (asins kardioplēģija) [24,102,162]. Tas ir svarīgi, lai pēc iespējas varētu vienkāršot kardioplēģiju, izmantojot asinis kā transporta līdzekli, kas satur gan skābekli. Tas savukārt ir nepieciešams, lai uzturētu aerobo metabolismu un samazinātu anaerobo, gan arī fizioloģiskās bufera sistēmas un endogēnos antioksidantus.

Gan normotermiskas, gan hipotermiskas išēmijas apstākļos aerobais metabolisms ir ierobežots, un miokarda galvenais enerģētiskais avots ir anaerobais. Savukārt audu acidoze, kas izveidojas kā šī procesa un laktātu uzkrāšanās rezultāts, papildus nomāc enzīmu darbību, kas savukārt paātrina miokarda ATP rezervju izzušanu. Tāpēc ļoti svarīgass ir kardioplēģijas šķīdumu buferu rezerves, kas samazina

audu acidozi. Šo procesu nodrošina vai nu asiņu iekšējās bufersistēmas (asiņu kardioplēģija), vai arī eksogēnie buferi (histidīns-imidazols, bikarbonāti, trometamīns). Papildus, veicot reinfūziju, tiek izskaloti no audiem metabolisma blakusprodukti, un tas savukārt veicina audu homeostāzes atjaunošanos.

Kalcija nozīme pie išēmijas – reperfūzijas bojājuma ir aprakstīta iepriekš. Lai arī ir skaidrs, ka jānovērš tā nekontrolēta ieplūšana šūnās reperfūzijas laikā, nav ideālas metodes, kā to izdarīt. Svarīgi atcerēties, ka ne tikai hiperkalciēmija, bet arī hipokalciēmija ir kaitīga miokardam, un tas var izpausties kā nepietiekoša miokarda aizsardzība. Ir veikti pētījumi par to, cik nozīmīga ir kalcija un magnija koncentrācija kardioplēģijas šķīdumos. *Jacocks et al.* [75] neatklāja būtiskas atšķirības dažādas kalcija koncentrācijas hiperkaliēmisku šķīdumu ietekmei uz suņu sirdīm, taču *Bolling et al.* konstatēja, ka normālās hipoksijas neskartās sirdīs kalcija koncentrācijai tiešām nav lielas nozīmes, taču hipoksijas izmainītas sirdīs ir ļoti jutīgas pret to, tāpēc svarīgi ir samazināt hiperkaliēmiju [18]. Analizējot magnija īpašības, *Kronor et al.* secina, ka tas pats par sevi neizmaina kardioprotektīvās hipokalciēmiska kardioplēģijas šķīduma īpašības, bet magnija pievienošana hiperkalciēmiskam šķīdumam var mazināt tā kaitīgo ietekmi uz hipoksijas izmainītu miokardu [92,95]. Savukārt jaunākā pētījumā viņi gan apgalvo, ka palielināts magnija daudzums hipokalciēmiskā šķīdumā tomēr būtiski uzlabo miokarda aizsardzību, bet neietekmē hipoksijas skartu miokardu, lietojot normokalciēmisku kardioplēģijas šķīdumu [93].

Vispopulārākais veids, lai novērstu kalcija nekontrolētu ieplūšanu šūnās reperfūzijas laikā, ir ekstracelulārā kalcija līmeņa samazināšana, kas savukārt novērš kalcija pastiprinātu ieplūšanu šūnās. Nātrija citrāts, kas bieži kombinācijā ar fosfātiem un dekstrozi tiek izmantots asiņu produktu iekonservēšanā, ir populārākais aģents ekstracelulārā kalcija līmeņa samazināšanai. Tomēr jāatceras, ka tas nav specifisks tikai kalcijam, bet reducē arī citu aģentu daudzumu (piemēram, magnija), kā arī ir tiešs glikolīzes inhibitors, no kā lielā mērā ir atkarīgs miokards išēmijas laikā. Kopumā ņemot, nātrija citrāta pozitīvās īpašības pārsniedz negatīvās, tāpēc tas ir biežāk izmantotais aģents kalcija līmeņa samazināšanai dažādās miokarda aizsardzības metodēs.

Mūsdienās papildus tiek mēģināts izstrādāt arī citus iespējami labākus veidus, izmantojot, piemēram, adenozīnu vai proteīnkināzi C, kas ievērojami samazina kalcija ieplūšanu šūnās [162,169]. Ir pierādīts, ka adenozīna ievadīšana pirms operācijas uzlabo miokarda intraoperatīvo aizsardzību bērniem ar iedzimtām sirdskaitēm [77].

### 2.1.8. Miokarda aizsardzība bērniem un jaundzimušajiem

Pamatojoties uz publicētajiem pētījumiem, pasaulē tiek izmantotas dažādas kardioplēģijas metodes, no kurām populārākās ir 3 stratēģijas: kristaloīdu kardioplēģija, asins kardioplēģija un asins kardioplēģija + „*hot shot*”. Termins „*hot shot*” nozīmē siltu hiperkaliēmisku asiņu ievadīšanu koronārajās artērijās uzreiz pēc aortas oklūzijas beigām. Šīs metodes nozīme ir miokarda enerģētisko rezervju un aerobā metabolisma atjaunošana bez sirds elektromehāniskās aktivitātes reperfūzijas sākumā [102,162]. Tas nozīmē, ka šis princips aizsargā išēmisko miokardu tieši no reperfūzijas izraisīta bojājuma. Tomēr, neskatoties uz daudziem veiktajiem pētījumiem, nav vienotas konkrētas un kopīgas stratēģijas bērna miokarda aizsardzībai. Tas lielākoties ir tāpēc, ka pastāv būtiskas atšķirības starp bērna un pieaugušā miokardu, un ir liela iedzimto sirdskaišu korekciju operācijas daudzveidība. Paši aizsardzības principi gan ir nemainīgi – sirdsdarbības apstādināšana diastolē ar lielu kālija daudzuma saturošu šķīdumu, kambaru dekompresija, hipotermija metabolo vajadzību reducēšanai.

Pastāv lielas metabolas, funkcionālas un bioķīmiskas atšķirības arī starp jaundzimušā un vecāka bērna sirdīm. Jaundzimušā miokards kā galveno enerģijas avotu izmanto glikozi. Eksperimentāli ir pierādīts, ka tā ir izturīgāka pret hipoksiju, taču mazāk izturīga pret palielinātu ūdens daudzumu miokardā, ko izraisa atkārtota kristaloīdu kardioplēģijas indukcija [81,114]. Tāpēc pasaulē ir sirds ķirurģijas centri, kuros pamatā veic tikai vienreizēju kristaloīdu ievadīšanu, pagarinot aortas oklūzijas laiku pat līdz 80 minūtēm. Savukārt citās klīnikās tomēr atkārtoti ievadi ik pēc 20 – 30 minūtēm, pievienojot topisko hipotermiju un samazinot temperatūras gradientu starp miokardu un apkārtējiem audiem.

Lielākajā daļā gadījumu sākotnējā kardioplēģijas deva pēc aortas oklūzijas ir 20 – 30 ml/kg, bet katra nākamā - 10 ml/kg ik pa 20 – 30 minūtēm. Miokarda aizsardzībai nepieciešamais šķīdums pamatā tiek ievadīts aortas saknē, taču to var injicēt arī tieši koronārajās artērijās gadījumos, kad ir veikta aortotomija (piemēram, lielo asinsvadu *switch* operācija). Asins kardioplēģijas gadījumā kristaloīdu šķīdums tiek sajaukts ar oksigenētām asinīm no oksigenatora attiecībās 1:1, 1:2 vai 1:4 [81].

Dažādi autori ir pētījuši kardioplēģijas komponentu ietekmi uz nenobriedušo miokardu. *He et al.* [61] apgalvo, ka hiperkaliēmija pati par sevi neietekmē neonatālā endotēlija funkciju producēt NO. Savukārt *Hiramatsu et al.* [65] ir izpētījuši, ka tādu aģentu pievienošana kardioplēģijas šķīdumam kā L-arginīns, kas palielina endotēlija

spēju producēt NO išēmijas laikā, šo funkciju pat ievērojami uzlabo postišēmiskajā periodā. Ir pētījumi, kuros pierādīts, ka L-aspartāta, L-glutamāta, adenoziņa, kalcija kanālu blokatoru, deferoksamīna, koenzīma Q10, brīvo radikālu skavendžeru pievienošana kardioplēģijas šķīdumam uzlabo miokarda aizsardzību, taču praktiskajā medicīnā tie vēl nav ieviesti. Savukārt *Dehina et al.* rekomendē farmakoloģisku preparātu trimetazidīnu, kas eksperimentā uz dzīvniekiem uzrādījis spēju aizsargāt mitohondriju struktūru un funkciju išēmijas laikā, kam savukārt ir svarīga loma ATP veidošanā [34].

Ir zināmi arī dažādi blakus faktori, kas papildus ietekmē miokarda aizsardzību. Tie ir perioperatīvās glikogēna rezerves, anestēzija, globālā un topiskā hipotermija, koronāro artēriju embolizācija, sirds pārmērīga izplešanās, kā arī pats ķirurģiskās korekcijas apjoms. Bez tam, kā minēts iepriekš, ļoti svarīgi ir izvairīties no sirds pārmērīgas izplešanās, kas var izraisīt miokarda apasiņošanas traucējumus un subendokardiālu išēmiju [67,81,119,162].

Lielākā daļa pieejamo pētījumu liecina par būtisku uzlabojumu, ja kardioplēģijas šķīdums papildus miokardam piegādā arī skābekli. Pagaidām klīniski vienīgais pieejamais līdzeklis kā skābekļa transportsistēma ir asinis, kas ne tikai nodrošina miokarda apskābekļošanu aortas oklūzijas laikā, bet arī satur bufersistēmas un reducē reperfūzijas bojājuma risku.

Runājot par dažādām kardioplēģijas stratēģijām bērniem un jaundzimušajiem, netrūkst sirds ķirurģijas klīniku, kas lieto vēsturiski vecāko **kristaloīdu kardioplēģiju** iedzimto sirdskaišu korekcijās ar salīdzinoši labiem rezultātiem. Pastāv uzskats, ka ir vērts lietot bezasiņu kardioplēģiju, ja aortas oklūzijas laiks nepārsniedz vienu stundu. Ir pieejami dažādi kristaloīdu šķīdumi, kuros būtiskākais komponents ir kālijs, taču vislielāko popularitāti ir ieguvusi *St. Thomas* kardioplēģija. Neskatoties uz to, ka vissvarīgākais šajā šķīdumā ir hiperkaliēmija, kas nepieciešama ātrai sirdsdarbības apstādināšanai diastolē, vēl ļoti svarīgi ir ievērot pareizu ievadīšanas ātrumu, jo pārmērīgi liels var izraisīt nenobriedušā miokarda tūsku. Dažādu pasaulē vadošo iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centru rekomendētais kardioplēģijas infūzijas ātrums aortas saknē ir 30 – 40 mmHg bērniem līdz 10 kg un 40 – 70 mmHg bērniem virs 10 kg.

Sirds operāciju rezultāti, kuros izmantota kristaloīdu kardioplēģiju, atšķiras starp dažādām klīnikām. Tā, piemēram, *Jonas et al.* no Bostonas atspoguļo salīdzinoši nelielu kopējo letalitāti (2%) pacientu grupā, kas sastāv no 257 bērniem, no kuriem 78 bijuši

jaundzimušie. Pētījumā ir uzsvērts, ka tikai diviem no pieciem agrīnajā pēcoperācijas periodā mirušajiem pacientiem kā nāves iemesls ir bijusi zema sirds izsviede [80].

*Imura et al.* pētīja konkrēta vecuma un cianozes pakāpes ietekmi uz pēcoperācijas rezultātiem, ja izmantota miokarda aizsardzībai kristaloīdu kardioplēģija. Viņi secināja, ka, salīdzinot ar jaundzimušajiem, vecākiem bērniem bija mazāks reperfūzijas bojājums un labāki klīniskie rezultāti, taču tos savukārt ietekmēja kopējais išēmijas laiks. Bet, ievērojot sirdskaites ietekmi uz operācijas iznākumu, cianotiskiem bērniem konstatēja ievērojami lielāku reperfūzijas bojājumu nekā acianotiskiem, un šajā gadījumā nebija būtiskas atšķirības jaundzimušo grupā [69].

*Aoki et al.* veica pētījumus par aukstās kristaloīdu kardioplēģijas ietekmi uz koronāro endotēliju. Savos publicētajos pētījumos, izmantojot jērus, viņi secināja, ka pārmērīgi auksts kardioplēģijas šķīdums var izraisīt endoteliālo disfunkciju (samazinās acetilholīna atbilde) ar tam sekojošu aizkavētu sirds mehāniskās funkcijas atgriešanos [7,8]. Bet *Charles et al.* [28] līdzīgos pētījumos par dažādu kardioplēģijas tehniku ietekmi uz endotēlija atkarīgo mikrovaskulāro funkciju konstatēja, ka auksta asiņu kardioplēģija saglabā endotēlija atkarīgo sirds atbildi gan kreisajā, gan labajā kambarī, kas liecina par labu mikrovaskulārā endotēlija aizsardzību. Savukārt silta labi aizsargā tikai kreisā kambara mikrovaskulāro endotēliju secinot, ka labais kambaris varētu būt jūtīgāks pret išēmiju.

Kopumā pasaulē arvien lielāku popularitāti iegūst **asiņu kardioplēģija ar vai bez „hot shot”** („Hot shot” nozīmē siltu hiperkaliēmisku asiņu ievadīšanu koronārajās artērijās uzreiz pēc aortas oklūzijas beigām; šīs metodes galvenā nozīme ir miokarda enerģētisko rezervju un aerobā metabolisma atjaunošana bez sirds elektromehāniskās aktivitātes reperfūzijas sākumā). Tā kā dažādu pētnieku un sirds ķirurģijas klīniku vidū nav vienprātības par to, kura no miokarda aizsardzības metodēm ir labāka, ir veikti samērā daudz pētījumu par šo tēmu. Jau 1980.gadā *Follete et al.* pamanīja asins kardioplēģijas pozitīvo ietekmi sākumā pētījumā suņiem, bet vēlāk klīniski arī pacientiem, kuriem ievērojami uzlabojās pēcoperācijas periods [46]. *Modi et al.* salīdzināja trīs dažādas kardioplēģijas stratēģijas iedzimto sirdskaišu operācijās un secināja, ka nav būtiskas atšķirības klīniskajos rezultātos acianotiskiem pacientiem, bet vislabākā metode tieši cianozes izmainīta miokarda aizsardzībā ir aukstā asiņu kardioplēģija ar „hot shot” [117]. Savukārt savā jaunākajā pētījumā, veicot labā kambara biopsijas dažādos operācijas etapos, viņi pētīja brīvo aminoskābju līmeni, jo, ņemot vērā to, ka nenobriedis miokards ir vairāk atkarīgs no brīvo aminoskābju



metabolisma nekā nobriedis, bija nepieciešams noteikt, kura no šīm trīs stratēģijām pasargā miokarda brīvās aminoskābes. Secinājumi bija līdzīgi – vislabākā metode cianotiskiem pacientiem ir asiņu kardioplēģija ar „hot shot”, bet acianotiskiem pacientiem nebija būtiskas atšķirības [115]. Arī *Bolling et al.* pētīja kristaloīdu un asiņu kardioplēģijas ietekmi uz normālām un hipoksijas izmainītām jaundzimušo sirdīm un secināja, ka abas stratēģijas vienlīdz labi pasargā normālas jaundzimušo sirdis, taču hipoksijas izmainītas labāk aizsargā asiņu kardioplēģija [17].

Sirds labā kambara biopsijas dažādos operāciju etapos pētīja arī *Caputo et al.*, kuri analizēja nukleotīdu un purīna līmeni, kā arī postoperatīvā seruma troponīna I un laktātu līmeni. Tika secināts, ka asiņu kardioplēģija ir asociēta ar mazāku metabolo miokarda išēmisko stresu un reperfūzijas bojājumu [26].

*Amark et al.* nelielai pacientu grupai pēc atrioventrikulāra septāla defekta korekcijas operācijas analizēja arteriālās un koronārā sīnusa asinis, kurās noteica skābekļa un laktāta līmeni, kā arī novērtēja sirds izsviedi un kreisā kambara funkciju ehokardiogrāfiski. Viņi secināja, ka asiņu kardioplēģija pasargā miokarda metabolismu un funkciju daudz efektīvāk kā kristaloīdi, un sirds indekss ir par 20% lielāks mākslīgās asinsrites atslēgšanās brīdī [4]. Vēlākā savā pētījumā, kur tika analizētas miokarda metabolisma atšķirības pie dažādām kardioplēģijas stratēģijām, autori novēroja, ka pēc kristaloīdu kardioplēģijas miokards pastiprināti uzņēma glutamātu, leicīnu, lizīnu un beta-hidroksibutirātu, un tika konstatēta laktāta produkcija. Savukārt pēc asiņu kardioplēģijas tas patērē tikai brīvās taukskābes, bet aminoskābju uzņemšanu un laktātu izdalīšanos nekonstatēja [3].

*Julia et al.* pētīja skābekļa brīvo radikālu ietekmi reperfūzijas bojājuma izraisīšanā un secināja, ka papildus asins kardioplēģija, pateicoties asiņu brīvo radikālu skavendžeriem, samazina arī reperfūzijas izraisīto bojājumu. Tas notiek, jo, atšķirībā no kristaloīdiem, tā spēj samazināt brīvo skābekļa radikālu ietekmi [82].

*Handy et al.* [58] novēroja līdzīgu kristaloīdu un asins kardioplēģijas ietekmi uz pašu miocītu kontraktilitāti, intracelulāriem šķidrums regulācijas procesiem un šūnu atbildes reakciju uz inotropajiem medikamentiem.

*Vinten-Johansen et al.* darbā uz dzīvnieku modeļa pierādīja, ka vissvarīgākais komponents asins kardioplēģijā ar vislielāko lomu miokarda aizsardzībā ir tieši skābeklis [163]. *Warner et al.* ir izpētījuši, ka asiņu kardioplēģija ievērojami samazina miokarda acidozi, kas notiek, pateicoties tās sastāvā ietilpstošo asiņu dabiskajām buferu sistēmām un spējai piegādāt skābekli miokardam. Savukārt citā savā darbā, kurā tika

pētīta ūdeņraža jonu akumulācija dažādos miokarda rajonos, autori secina, ka labi drenētā, asistolē esošā sirdī nav transmūrālas un interventrikulāras atšķirības šo jonu akumulācijā, bet asiņu kardioplēģija globāli un transmūrāli to reducē išēmiskās asistoles laikā [165,166].

Lai samazinātu miokarda bojājumu, īpaši augsta riska pacientiem (piemēram, pie ilgas aortas oklūzijas), *Martin et al.* papildus asins kardioplēģijai piedāvā tās ievadīšanas sistēmā ieslēgt leukocītu filtru, kas dotu iespēju mazināt leukocītu daudzumu par 90% asins kardioplēģijas šķīdumā. Leukocītu skaita samazināšana ir īpaši svarīga reperfūzijas bojājuma profilaksē [107].

Runājot par „*hot shot*” principu, jeb siltu hiperkaliēmisku asiņu ievadīšanu koronārajās artērijās uzreiz pēc aortas oklūzijas beigām, *Nomura et al.* veica pētījumu par tā ietekmi uz miokarda atveseļošanos un secināja, ka reperfūzija ar siltu asiņu kardioplēģiju ievērojami uzlabo sirds funkciju un koronāro asins plūsmu [126]. Bet *Rosenkranz et al.* izvirzīja hipotēzi, ka siltas kardioplēģijas ievadīšana pēc vairākkārtējas aukstas asiņu kardioplēģijas lietošanas labāk pasargā enerģētiski nomāktu miokardu. Tika konstatēts, ka sirdīs, kas pakļautas išēmijai un nekontrolētai reperfūzijai, kreisā kambara funkcija atjaunojas tikai 33% apmērā no sākotnējās, bet „*hot shot*” lietošana to uzlabo līdz pat 85%. Līdz ar to var teikt, ka siltas kardioplēģijas lietošana pēc vairākkārtējas aukstas asiņu kardioplēģijas palielina aerobo metabolismu, kas izpaužas kā labāka sirds kreisā kambara funkcija [138].

Nozīmīga loma asins kardioplēģijai ir ne tikai iedzimto sirdskaišu, bet arī iegūto sirdskaišu operācijās. Asiņu lietošana miokarda aizsardzībai samazina aritmiju daudzumu un uzlabo sirds funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā, pasargājot augstas enerģijas fosfātus (ATP) [66]. Bez tam tiek reducēts išēmijas radītais bojājums, samazināts anaerobais metabolisms un veicināta sirds funkcijas atjaunošanās, kas ir svarīgi augsta riska pacientiem [48]. Pēc asins kardioplēģijas lietošanas būtiski uzlabojas kreatinīnkināzes un glutamiskās oksolskābes transamināžu līmenis un uzlabojas sirds izviedes funkcija [32,56,74]. Tomēr asiņu kardioplēģijai ir svarīga loma tieši agrīnajā pēcoperācijas periodā, jo vēlīnie rezultāti īpaši neatšķiras ar kristaloīdiem [120].

*Samuel et al.*, apkopojot 22 randomizētus pētījumus par dažādām kardioplēģijas stratēģijām, secina, ka, intraoperatīvi pielietojot asins kardioplēģijas stratēģiju, ir labāka sirds izviede un mazāks CK-MB līmenis postoperatīvi [143]. Savukārt *Sa et al.* pēc 33 pētījumu analīzes (5576 pacienti) apgalvo, ka asins kardioplēģijas grupā nav

pārlicinošu datu par mazāku nāves vai miokarda infarkta risku, kā arī sirds izviede agrīnajā pēcooperācijas periodā abās grupās būtiski neatšķiras [141].

Bet *Shahzad* [149] savā rakstā izsaka pārmetumus autoriem [143] par to, ka ir apkopotu tikai pētījumi par pieaugušajiem, tāpēc līdzīgā veidā viņš analizē bērnus. Secinājums – ir ārkārtīgi svarīgi atcerēties, ka, neskatoties uz jaundzimušo miokarda šūnu funkcionālajām atšķirībām, cianoze, mākslīgās asinsrite, sistēmiskā temperatūra, kā arī miokarda reperfūzija aortas oklūzijas beigās un citi patoloģiski procesi, kas ir iesaistīti, aizēno kardioplēģijas ietekmi, un ir pietiekami daudz pētījumu, kas pierāda, ka asins kardioplēģija neapšaubāmi ir labāka jaunākiem, cianotiskiem bērniem ar ilgāku paredzamo aortas oklūzijas laiku. Acianotiskiem pacientiem izvēlētā kardioplēģijas metode nav tik būtiska.

Vēl viena svarīga problēma, par ko joprojām turpinās diskusijas, ir jautājums par to, vai asins kardioplēģijai obligāti ir jābūt aukstai. Kaut arī neapšaubāmi ir pierādījusies hipotermijas lielā loma miokarda aizsardzībā, pēdējā laikā vairāki autori runā arī par tās negatīvo ietekmi. Viņi uzskata, ka daļu no iedzimtām sirdskaitēm var koriģēt normotermijā, izmantojot silto asiņu kardioplēģiju (līdzīgi kā iegūto sirdskaišu operācijās). Hipotermijas aizstāvji uzsver, ka ir iespējams papildus aizsargāt smadzenes, miokardu un citus orgānus. Bet normotermijas skolas pārstāvji oponē, sakot, ka, neskatoties uz attīstītajām tehnoloģijām, tāpat nākas saskarties ar postoperatīvu asiņošanu, asiņu komponentu pārlicšanu, zemu sirds izviedi un neiroloģiskām problēmām, kas ietekmē pēcooperācijas mirstību. *Durandy* [38] apgalvo, ka pieaugušības, vai hipotermija tiešām pasargā pacientu no postoperatīvajām komplikācijām. Līdz ar to, lai izvairītos no hipotermijas negatīvajām blakusparādībām, arvien vairāk tiek izmantota normotermiska perfūzija pediatrikajiem pacientiem. *P.Pouard* [70] savā lekcijā runā par hipotermijas negatīvo ietekmi, sakarā ar ko pieaugušo ķirurgi to vairs ikdienā nepielieto. Tā ir saistīta ar tādām blakusparādībām kā hemodilūcija, hemostāzes problēmas, cerebrālo un miokarda asinsvadu vazomotoro īpašību izmaiņšanos, metabolisma disbalansu, kā arī iespējamu ķermeņa temperatūras atkārtotu pazemināšanos, endotoksīnu izdalīšanos un nieru disfunkciju. Hemodilūcija var izraisīt skābekļa apgādes traucējumus un kapilāru caurlaidības palielināšanos, kas var negatīvi ietekmēt nenobriedušās nieres. Hipotermija ietekmē enzīmu aktivitāti, to pazeminot, kas savukārt izraisa nepietiekošu koagulācijas faktoru aktivāciju, tāpēc veidojas postoperatīvas hemostāzes problēmas. Papildus glikozes un insulīna balanss ir izjaukts, un bieži tiek novērota hiperglicēmija kā palielināta laktāta līmeņa rezultāts. Kas attiecas

uz nierēm, hipotermija reducē šķidrums reabsorbciju distālajos kanālos, bet smadzenēs savukārt izraisa pārmaiņas nepieciešamā skābekļa daudzuma uzņemšanā. Līdz ar to ir iespējama hiperoksija sildīšanas periodā un tam sekojošs smadzeņu bojājums. Kopumā ņemot, varot uzskatīt, ka normotermija ir pietiekoši droša metode iedzimto sirdskaišu operācijās.

*Durandy* un *Hulin* [39] ir veikuši 1400 operācijas ar siltu asiņu kardioplēģiju. Koriģētas četru veidu diagnozes – VSD, atrioventrikulārs septāls defekts, Fallo tetrāde, lielo asinsvadu transpozīcija. Salīdzinot rezultātus siltajā un aukstajā asins kardioplēģijas grupā, konstatēja, ka siltajā ir mazāka hemodilūcija, spontāni sīnusa ritms atjaunojās 99% gadījumu (pret 77%), ir īsāks reanimācijā pavadītais laiks un mazāks troponīna līmenis postoperatīvi. Secinājumos autori runā, ka, lai šī metode kļūtu populāra klīniskajā praksē, nepieciešams monitorēt ilgtermiņa rezultātus. Savā turpmākajā pētījumā *Durandy* [37] ir apkopojis datus par pieredzi dažādos Eiropas iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centros ar silto asiņu kardioplēģiju. Viņš apgalvo, ka šobrīd veiktas jau vairāk kā 10 000 ķirurģisku procedūru ar šo metodi un ka ķirurgi, kas vienreiz to izmēģinājuši, vairs nevēlas strādāt ar hipotermiju. Kā galvenais ieguvums tiek akcentēts saīsināts laiks līdz ekstubācijai un mazāks intensīvajā terapijā pavadītais periods. Savā rakstā autors uzsver, ka vēsturiski hipotermija attīstījās, lai samazinātu audu nepieciešamību pēc skābekļa, tāpēc funkciju varēja nodrošināt mazāks hemoglobīna daudzums. Līdz ar to nebija nepieciešams pārliet daudz asiņu. Tomēr hipotermija pati izraisa koagulopātijas ar izmainītu trombocītu funkciju, tāpēc vajadzība pēc asins preparātiem pēc būtības nemazinās. Pazemināta temperatūra negatīvi ietekmē arī nieru funkciju (samazinās glomerulārā filtrācija, kortikālā asins plūsma un tubuļu funkcija) un endokrīno dziedzeru darbību. Bez tam pats galvenais iemesls, kāpēc vēsturiski sāka lietot hipotermiju (galvas smadzeņu protekcija operācijas laikā), kā apgalvo autors, nemaz nav pierādīta un ka iespējams postoperatīvi tās cieš no pazeminātas asiņu apgādes. Vēl arī svarīgs ir fakts, ka jebkurai hipotermijai nepieciešama sasildīšana, kas savukārt ievērojami pagarina mākslīgās asinsrites laiku. Kopumā ņemot, autors apgalvo, ka ieguvumi no hipotermijas ir nelieli, salīdzinot ar to, ka būtībā viss organisms cieš no nefizioloģiska stāvokļa – hipotermijas. Citā darbā *Durandy* [38] secinājumos uzsver, ka kardioplēģija ir vissvarīgākais miokarda aizsardzības faktors. Tomēr svarīgi, ka arī viss pārējais procedūru kopums tieši vai netieši ietekmē sirdi, tāpēc maza uzpildījuma normotermiska perfūzija ar siltu asiņu

kardioplēģiju nākotnē izkonkurēs hipotermisku perfūziju ar lielu uzpildījumu un aukstu kardioplēģiju iedzimto sirdskaišu ķirurģijā.

Neskatoties uz daudziem pozitīviem pētījumiem, joprojām nav skaidri definēts, vai silta asins kardioplēģija nodrošina labāku miokarda aizsardzību nekā auksta. Tāpēc *Abah et al.* [1] apkopoja datus no 20 dažādiem pētījumiem ar 5879 iekļautiem pacientiem un konstatēja, ka, neskatoties uz mazāku sirds enzīmu līmeni un labāku sirds izsviedi agrīnajā pēcoperācijas periodā, klīniski netika novērota liela atšķirība abās pacientu grupās, un tikai vienā no šiem pētījumiem autori secina, ka auksta asins kardioplēģija ir labāka par siltu [103].

*Poncelet et al.* pētīja siltas asiņu kardioplēģijas ietekmi uz ATP līmeni miocītos, salīdzinot ar aukstas kristaloīdu, un atklāja, ka aortas oklūzijas laikā ATP līmenis asiņu kardioplēģijas ievērojami palielinājās, bet pēc aortas atbrīvošanas atgriezās izejas līmenī. Šādu situāciju nenovēroja kristaloīdu kardioplēģijas gadījumā. Tāpēc autori secināja, ka tas liecina par asins kardioplēģijas pozitīvo ietekmi uz miokardu, jo oksigenētās asinis nodrošina pietiekošas ATP rezerves, un līdz ar to tiek novērsta išēmijas ietekme uz miokardu. Bez tam agrīnajā pēcoperācijas periodā asins kardioplēģijas grupā tika novērota ātrāka troponīna I līmeņa atgriešanās normas robežās [133]. Līdzīgi secinājumi ir arī citos pētījumos [41,110].

Kopumā asins kardioplēģijas metode objektīvi ir ieguvusi lielu popularitāti pasaules vadošajos sirds ķirurģijas centros (šobrīd to izvēlas lietot vairāk nekā 70% no kardiotorakālajiem ķirurģiem [58]). Tomēr pēdējā laikā literatūrā sastopami arī pētījumi ar mēģinājumiem uzlabot vēsturiski vecāko kristaloīdu kardioplēģiju. Tā, piemēram, salīdzinoši nesen ir parādījušies jauna veida oksigenēti kristaloīdu kardioplēģijas šķīdumi. *Handy et al.* [58] runā par to ietekmi uz izolētu miocītu modeli, kurā tieši būtu mērāma kontrakcijas funkcija un šūnu pietūkums. Galvenais, kas tiek secināts šajā gadījumā, ir tas, ka abu veidu kardioplēģijas līdzīgi ietekmē gan miocītu kontraktilitāti, gan arī to intracelulārās šķidrums procesus. Bez tam abas metodes vienlīdz labi nodrošina miokarda aizsardzību. Tomēr ir būtiska nianse temperatūrā – ja tā ir virs 20°, tad labāka ir asins kardioplēģija, bet, ja zem, tad labāku kardioprotekciju nodrošina oksigenētie kristaloīdu kardioplēģijas šķīdumi, pasargājot miocītu kontrakcijas funkciju un ātrāk atjaunojot iekšējās ATP rezerves.

Citi pētnieki ir mēģinājuši uzlabot kardioplēģijas ķīmisko sastāvu. Ir dizainēta esmolola kardioplēģija, kas sastāv no esmolola ( $\beta$ -blokators) un oksigenēta *Krebs-Hanseleit* bufera [12], vai esmolola, kas tiek sajaukts ar oksigenētām asinīm [49].

Pētījumi uz žurkām liecina, ka abos gadījumos tiek nodrošināta adekvāta miokarda aizsardzība, bet svarīgākais ieguvums ir iespēja izvairīties no hiperkaliēmijas. Līdz ar to nākotnē būtu iespējams izveidot kardioplēģijas šķīdumu, kam būtu pavisam citādāks darbības princips nekā šobrīd esošajiem. Cita pētnieku grupa mēģinājusi uzlabot kardioplēģiju, pievienojot tai aminoskābes [156], taču šajā gadījumā klīniskais uzlabojums agrīnajā pēcooperācijas periodā jaundzimušajiem nav novērots.

Aizvien populārāks mūsdienās kļūst vēsturiskais *Bretschneider et al.* dizainētais kardioplēģijas šķīdums [20,89], kas ir būtiski uzlabots un jau iepriekš plaši izmantots transplantoloģijā donoru orgānu iekonservēšanai. Papildus kālijam un magnijam tam ir pievienots histidīns, ketoglutarāts un mannitols, kas ievērojami uzlabo enerģētisko rezervju produkciju, stabilizē šūnu membrānas un saglabā osmotisko regulāciju tajās. Šobrīd šis kardioplēģijas šķīdums ir pazīstams ar nosaukumu *HTK*, vai *Custodiol*, vai *del Nido*. Tiek uzskatīts, ka pietiek tikai ar vienas devas ievadīšanu, lai nodrošinātu „drošu” miokarda aizsardzību pat līdz 180 minūtēm, kas noteikti ir atvieglojums ķirurģiem, jo samazina asiņu daudzumu operācijas laukā, kas savukārt ir svarīgs moments ļoti sarežģītu sirdskaišu iespējami ātrai korekcijai. *Angeli et al.* [6] savā pētījumā salīdzina asins kardioplēģiju un *HTK*, un secina, ka troponīna I izmaiņas postoperatīvi būtiski abās grupās neatšķiras, līdz ar to *Custodiol* kā miokarda aizsardzības metode būtu jāizvēlas sarežģītu un kompleksu sirdskaišu korekcijas operācijās iepriekš minēto priekšrocību dēļ. Līdzīgi rezultāti ir arī citos pētījumos [29,79,148,160]. Savukārt *Fannelop et al.* apgalvo, ka auksta asiņu kardioplēģija nodrošina labāku aizsardzību nekā *HTK* [42], tomēr viņu darbā aortas oklūzijas laiks nepārsniedz vienu stundu un jādomā, ka *Custodiol* savas pozitīvās īpašības demonstrē tieši garāku aortas oklūziju gadījumos. Tomēr šī šķīduma lietošanai ir arī savas negatīvās blakusparādības, īpaši bērniem, ko savā pētījumā atspoguļo *Jin-Tae et al.* [78]. Viņi pētīja pacientus, kuriem pēc sirds operācijas novēroja krampjus un konstatēja, ka *HTK* izraisa tādu negatīvu blakusefektu kā hiponatriēmiju, kas savukārt var izraisīt bērniem krampjus pēc operācijas. Līdz ar to būtu pastiprināti intraoperatīvi jākontrolē nātrija līmenis asinīs.

Nemot vērā, ka arvien vairāk parādās pētījumi par iespējamo *HTK* lietošanu miokarda aizsardzībai, kuras reālie ieguvumi ir iepriekš minēti, nākotnē varbūt tiks rekomendēts bērniem asiņu kardioplēģijas metodi lietot vienkāršāku sirdskaišu korekcijai, bet *Custodiol* – sarežģītāku savu būtisko priekšrocību dēļ.

Literatūrā arī sastopami dati, kuros meklēta gēnu nozīme miokarda aizsardzībā. Izpētīts, ka pacientiem ar cianotisku iedzimtu sirdskaiti, kuriem genotipā sastopama *aldehyda dehidrogenāzes-2* \*2 allēle, miokardam piemīt lielāka tolerance pret išēmiju. Līdz ar to agrīnajā pēcoperācijas periodā ir mazāks troponīna I līmenis un nepieciešams mazāks inotropo medikamentu atbalsts, kas liecina par negaidīti labu miokarda aizsardzību [40,168].

Vairāku autoru darbos ir veikti pētījumi par papildus miokarda intraoperatīvu aizsardzību. Tiek piedāvāta metode, kuras pamatā ir tā saucamā miokarda „sagatavošana” išēmijai un reperfūzijai, pirms operācijas vairākas reizes uz piecām minūtēm saspiežot pacienta ekstremitātes. Pētījumi veikti gan bērniem, gan pieaugušajiem, secinot, ka pēcoperācijas periodā ir ievērojami mazāks gan troponīna I līmenis, gan elpceļu rezistence tiem pacientiem, kam šī metode papildus ir pielietota [30,108,161,170].

## **2.2.Sirds vainagartēriju biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības**

### **2.2.1. Kardioplēģijas infūzijas spiediena nozīme**

Kā jau minēts iepriekš, viens no vissvarīgākajiem momentiem iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, lai sasniegtu veiksmīgu iznākumu, ir miokarda aizsardzība. To nodrošina speciāls kardioplēģijas šķīdums, kurš tiek ievadīts aortas saknē vai tieši sirds vainagartērijās. Galvenais tā uzdevums ir panākt iespējami ātru sirdsdarbības apstāšanos, lai pasargātu sirds enerģētiskās rezerves. Tā kā bērna un īpaši jaundzimušā artērijas ir nenobriedušas, un tās var viegli sabojāt, ne mazāk svarīga lieta ir tā, cik ātri un ar kādu spiedienu kardioplēģijas šķīdumu var ievadīt sirds vainagartērijās. Bez tam, ņemot vērā to, ka miokarda aizsardzībai nepieciešamais šķīdums ar vai bez oksigenētām asinīm tiek ievadīts ar sūkņa palīdzību, cilvēkam, kas to dara, ir precīzi jāzin šis „drošais” spiediens, lai nenodarītu pacientam kaitējumu. Svarīgi ir kontrolēt ievadīšanas ātrumu, tāpēc tiek mērīts spiediens – tam ir jābūt starp 50 un 100 mmHg, jo išēmiskā miokardā asinsvadi ir ļoti jutīgi pret perfūzijas spiedienu. Tādējādi tiek samazināts postišēmiskais asinsvadu bojājums un reducēta miokarda tūskas veidošanās iespēja [24,162]. Būtiski, ka intraoperatīvs miokarda bojājums ir tiešā veidā atkarīgs arī no pilnīgas nepieciešamās kardioplēģijas šķīduma devas ievadīšanas. Lai to panāktu, ir jālieto pareizs spiediens, jo arī pārāk mazs var izraisīt nopietnu

miokarda bojājumu. Līdz ar to ir nepieciešams precīzi definēt šo adekvāto un „drošo” kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas spiedienu.

Ir zināms, ka miokarda išēmija un reperfūzija izraisa nevēlamas izmaiņas normālos fizioloģiskos mehānismus, kas regulē intra un ekstracelullārā šķīduma balansu. Tādu konkrētu mehānismu kā Starlinga spēku darbība, kas nosaka šķidrums kustību audos, limfas drenāžu un šūnu membrānas funkciju, ir izmainīta, līdz ar to var izveidoties miokarda tūska. Bez tam ir zināms, ka gan kardioplēģijas šķīduma sastāvs (onkotiskais spiediens, hemodilūcija – asins komponentu sašķidrināšana), gan arī pats tā ievadīšanas process (hipotermija, palielināts spiediens) var pastiprināt miokarda tūskas veidošanos, kas ir sākusies kā atbilde uz išēmiju un sistēmisko iekaisuma reakciju.

Tūska var palielināt mikrovaskulāro rezistenci līdz tādai pakāpei, ka tiek izmainīta asinsplūsma miokardā un palielinās difūzijas attālums starp atsevišķām miofibrillām, kas savukārt apgrūtina šūnu apgādi ar skābekli. Šo patoloģisko procesu var izraisīt: (a) kardioplēģijas šķīdums, ko ievada išēmiskā miokardā, īpaši, ja tas tiek darīts ar lielu spiedienu; (b) hemodilūcija un hipoosmolaritāte, ko izraisa kristaloīdu kardioplēģija vai pārāk daudz kristaloīdu šķīdumu mākslīgās asinsrites aparāta primārajā uzpildījumā; (c) fizioloģiskas izmaiņas jonu sūkņu sistēmās (piemēram, Na-K-ATFāze) vai „Donnan equilibrium” hlorīdu jonos, ko izraisa hipotermija [27,81,162]. Lai gan normāls, vesels miokards ir spējīgs tolerēt salīdzinoši lielu infūzijas spiedienu, miokards ar išēmiskiem segmentiem ir ārkārtīgi jūtīgs pret tūsku, kuru izraisa paaugstināts, jo išēmija ne tikai pazemina kapilāros autoregulāciju, bet arī padara tos īpaši jūtīgus pret neadekvāti lielu spiedienu [71,72].

Ir veikti vairāki pētījumi, kuros parādīts, cik ārkārtīgi svarīgs ir kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediens brīdī, kad tas tiek ievadīts sirds vainagartērijās. Pārāk bieži tiek darīts nepareizi, maldīgi uzskatot, ka diastoliskā sirds darbības apstāšanās pēc aortas oklūzijas iespējami ātri tiks panākta, ievadot kardioplēģijas šķīdumu ar iespējami lielāku spiedienu – pat 200 mmHg. *Irtun* un *Sorlie* uz žurku sirds modeļa uzskatāmi parādīja infūzijas spiediena lielo nozīmi miokarda aizsardzībā. Savā pētījumā viņi norāda, ka vidēji liels (106.5 mmHg un 73.5 mmHg) nodrošina labu protekciju. Ievērojami lielāks (175 mmHg) izraisīja būtisku koronāro artēriju rezistences pieaugumu aortas oklūzijas laikā un samazinātu asinsplūsmu tajās, kā arī pazeminātu kreisā kambara funkciju reperfūzijas laikā. Palielināts kardioplēģijas ievadīšanas infūzijas spiediens izraisa pazeminātu ATP un kreatinīnfosfāta līmeni miokardā reperfūzijas periodā [72,104,105]. Citā savā pētījumā uz cūku sirds modeļa autori



apstiprina savus iepriekšējos rezultātus un apgalvo, ka miokarda aizsardzībai nepieciešamā šķīduma infūzijas spiediens 175 mmHg, ko ir viegli sasniegt aortas saknē ar mūsdienās izmantotiem sūkņiem, cūku sirdīm ir kaitīgs. Viņi salīdzina savu modeli ar pacientiem un iesaka padomāt, ka tas varētu kaitēt arī cilvēkiem, jo daudzos sirds ķirurģijas centros joprojām eksistē maldīgs uzskats, ka, ja kardioplēģija tiks ievadīta aortas saknē maksimāli ātri, izdosies panākt ātru sirdsdarbības apstāšanos diastolē, tādējādi izvairoties no fibrillācijas un pasargājot miokarda enerģētiskās rezerves. Taisni pretēji – autori apgalvo, ka, lai arī ar lielu infūzijas spiedienu izdosies panākt ātru sirdsdarbības apstāšanos, tas izraisīs arī paātrinātu ATP sabrukšanu, salīdzinot ar vairāk fizioloģisku spiedienu. Tas savukārt nozīmē, ka miokardam būs mazākas enerģētiskās rezerves, un sirds kontraktilitāte pēc aortas oklūzijas būs sliktāka [71].

Ir izpētīts, ka sirds vainagartērijām piemīt sava autoregulācija, kas nodrošina salīdzinoši konstantu asinsplūsmu tajās, ja spiediens ir starp 60 un 140 mmHg [23,71]. Prekapilārie sfinkteri regulē asinsvadu kustību, un tas nodrošina spiedienu kapilāros gandrīz konstantu. Ja tie ir daļēji relaksēti un kapilāri tiek pakļauti neadekvāti augstam spiedienam, var veidoties endotēlija un miokarda bojājums.

Literatūrā sastopami arī pētījumi, kuros secināts, ka ne tikai augsts kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediens var sabojāt miokardu. *Aldea et al.*, izmantojot dzīvnieku modeli, konstatēja, ka neadekvāti zems ne tikai samazina asins plūsmu sirds vainagartērijās, bet arī rada situāciju, ka daļa no miokarda nesaņem pietiekošu kardioplēģijas šķīduma daudzumu. Šī atradne varētu arī izskaidrot, kāpēc pēc neadekvātas miokarda aizsardzības tajā novēro bojājuma rajonus [2].

### **2.2.2. Kardioplēģijas infūzijas spiediena nozīme jaundzimušiem**

Jāatzīst, ka kopumā ir pieejami pavisam nedaudz pētījumu par kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediena nozīmi pat pieaugušajiem, nemaz nerunājot par jaundzimušajiem. Būtiski, ka to miokards ir nenobriedis un ka tam piemīt daudzas morfoloģiskas, funkcionālas, biomehāniskas un metabolas atšķirības, tāpēc ir ārkārtīgi svarīgi nodrošināt kardioplēģijas šķīduma ievadi ar adekvātu un „drošu” infūzijas spiedienu, kas diemžēl joprojām nav definēts, īpaši jaundzimušo sirds ķirurģijā, un pamatā ir atkarīgs no dažādu iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centru līdzšinējās pieredzes [27].

Ir zināms, ka nenobriedušam miokardam piemīt lielāka tolerance pret išēmiju nekā nobriedušam vai pieaugušā sirdij [81,162], tomēr lielākā daļa pētījumu par šo tēmu ir veikta uz normālām jeb neizmainītām sirdīm, un nav īsti skaidrs, cik miokards ir izturīgs, ja ilgākā laika posmā uz to ir iedarbojusies cianoze un acidoze. Tā kā lielākajā daļā gadījumu iedzimto sirdskaišu ķirurģijā nenobriedušais miokards ir cietis no išēmijas ietekmes jau līdz operācijai, domājams, ka tas ir vēl jūtīgāks nekā vesels. Kopumā jaundzimušā miokards ir izturīgāks pret hipoksijas ietekmi, taču daudz uzņēmīgāks pret palielinātu šķidrums daudzumu, kas var būt problēma tajos sirds ķirurģijas centros, kas izmanto miokarda aizsardzībai kristaloīdu kardioplēģijas stratēģiju [72]. Līdz ar to saprotams, cik ļoti svarīgi ir ievērot pareizu un „drošu” kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiedienu, ievadot to jaundzimušā sirds vainagartērijās, jo pārāk liels pats par sevi var izraisīt tūsku miokardā.

Antegrādi kardioplēģijas šķīdums bieži tiek ievadīts, tieši infūzijas spiedienu aortas saknē pat nemērot. Ķirurgs vai perfuzionists veic tikai aktuālā perfūzijas spiediena kontroli mākslīgās asinsrites aparātā, un tas bieži noved pie situācijas, ka miokarda aizsardzībai nepieciešamais šķīdums nonāk sirds vainagartērijās ar lielāku vai mazāku spiedienu nekā plānots, izraisot to bojājumu. Ņemot vērā nenobriedušā miokarda morfoloģisko, funkcionālo, biomehānisko un metabolo īpašību atšķirību, tā loma ir nesarīdināmi lielāka tieši iedzimto sirdskaišu ķirurģijā. Lai arī ir saprotams, ka pārāk liels var nodarīt ļaunumu išēmiskajam miokardam, joprojām pareizs un „drošs” kardioplēģijas infūzijas spiediens nav precīzi definēts [23,94]. Bez tam adekvāts infūzijas spiediens ir arī nepieciešams, lai kardioplēģijas šķīdums izplatītos pa visu miokardu, nodrošinot pilnvērtīgu tā aizsardzību [2,23]. Līdz ar to joprojām jaundzimušo sirds ķirurģijā pareizs kardioplēģijas infūzijas spiediens paliek kā problēma, iespējams arī tāpēc, ka ir ļoti grūti veikt pētījumus *in vivo* tehnisku un ētisku problēmu dēļ.

Iedzimto sirdskaišu ķirurģijā, pamatojoties uz dažādu sirds ķirurģijas centru pieredzi, eksistē rekomendācijas par vēlamo kardioplēģijas infūzijas spiedienu. Rekomendētais ievadīšanas ātrums aortas saknē ir 30 – 40 mmHg bērniem līdz 10 kg un 40 – 70 mmHg bērniem virs 10 kg [81,162]. Tomēr tās veidotas, vairāk izmantojot klīnikas pieredzi, un mazāk - klīniskus pētījumus.

*Ishiyama et al.* ir pētījuši sirds vainagartēriju perfūzijas spiediena ietekmi uz jaundzimušā sirds funkciju. Tās maiņa kā reakcija uz izmaiņām spiedienā koronārajās artērijās un asinsplūsmas ātrumā ir definēta kā Grega fenomens, kas ir labi izpētīts pieaugušajiem, bet praktiski nav datu par jaundzimušajiem. Iedzimto sirdskaišu

ķirurģijā sirds vainagartēriju perfūzijas spiediens ir tieši atkarīgs no mākslīgās asinsrites, empīriski to cenšoties uzturēt zemāku, salīdzinot ar pieaugušajiem. Autori secina, ka, tā kā jaundzimušo sirdīs koronāro artēriju autoregulācija nav nobriedusi, tad sirdij ir kaitīgs gan zems, gan augsts perfūzijas spiediens, un tieši tas izraisa izmaiņas sirds funkcijā postoperatīvi. Spiediena ietekme ir atkarīga no šīs autoregulācijas nobrieduma pakāpes, tāpēc ir ārkārtīgi svarīgi kontrolēt miokarda aizsardzībai nepieciešamā šķīduma ievadīšanu aortas saknē [35,73].

Kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiedienam jābūt pietiekoši lielam, lai nodrošinātu šķīduma adekvātu tā izplatīšanos pa visu miokardu, tajā pašā laikā tas nedrīkst būt pārmērīgs, lai neizraisītu šūnu bojājumu. Pats princips ir ļoti vienkāršs, un tomēr to ir grūti ievērot, jo precīzs infūzijas spiediens, kas izraisa jaundzimušā miokarda bojājumu, kā minēts iepriekš, joprojām nav definēts. Lai arī lielākā daļa ķirurgu cenšas izvairīties no kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas nenobriedušajā miokardā ar pārmērīgi lielu spiedienu, tomēr ir jāatceras, kas tas nedrīkst būt arī pārāk mazs [2,94]. *Kronon et al.* ir veikuši pētījumus, izmantojot dzīvnieku modeli, un secinājuši, ka jaundzimušo sirds ķirurģijā kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediens nedrīkst pārsniegt 100 mmHg. Un, kas vēl svarīgāk atcerēties, - lielākā daļa jaundzimušo, kam nepieciešama iedzimto sirdskaišu primāra korekcija uzreiz pēc dzimšanas, ir hipoksiski, un tās ietekme ilgstošā laika posmā perinatāli ir noteikti jāņem vērā, izvēloties, ar kādu spiedienu veikt kardioplēģijas šķīduma ievadīšanu sirds vainagartērijās. Autori secina, ka zems infūzijas spiediens nepasargā sirdi no tālāka bojājuma, bet ļauj kardioplēģijai atvieglot hipoksijas un reoksigenizācijas izraisīto bojājumu novēršanu, kā rezultātā tiek pasargāts miokards un asinsvadu endotēlijs no tālāka bojājuma. Bez tam tiek uzsvērts, ka „drošs” infūzijas spiediens ir 30 līdz 50 mmHg un ka tas ir pietiekams, lai kardioplēģijas šķīdums vienmērīgi izplatītos pa visu miokardu, nodrošinot labu tā aizsardzību. Hipoksija pati par sevi ir ietekmējusi miokardu, un jau nedaudz augstāks (80 to 100 mmHg) var izraisīt šūnu bojājumu, kas postoperatīvi var izpausties kā miokardiāla un vaskulāra disfunkcija sakarā ar tūsku un samazinātu ATP līmeni [94,162].

### 2.2.3. Kardiovaskulārās sistēmas biomehāniskās īpašības

Artērijas sienas mehāniskās īpašības ir ļoti svarīgas, jo tās tiešā veidā ietekmē artēriju normālos fizioloģiskos procesus. Vēl vairāk, - tādas īpašības kā spriegums un

deformācija ir būtiski faktori, lai saprastu, kā normāli funkcionē kardiovaskulārā sistēma un kā to ietekmē dažādi patofizioloģiski spēki [59,130].

Asinsvadu primārā funkcija ir asiņu piegāde dažādiem ķermeņa audiem, bet tie nav tikai trubiņas, pa kurām asinis pārvietojas, jo artērijām piemīt gan spēja uzturēt asinsspiedienu diastolē, gan arī nodrošināt dažādus orgānus ar papildus asiņu piegādi, ja nepieciešams, pateicoties savai aktīvajai autoregulācijai.

Visas artērijas pamatā pēc savas uzbūves tiek iedalītas 2 grupās – elastīgās (piemēram, aorta) un muskulārās (piemēram, koronārās artērijas). To sienas uzbūve abos gadījumos sastāv no 3 slāņiem: intīmas, vidējā slāņa un adventīcijas. Intīma galvenokārt sastāv no relatīvi acelullāriem fibroziem audiem, un pamatslānis ir pārklāts ar endotēlija šūnu kārtu. Vidējo sienas daļu veido vairākas gludo muskuļu šūnu kārtas, kas atdalītas viena no otras ar kolagēnu un elastīgajām šķiedrām. Savukārt adventīcija sastāv galvenokārt no kolagēna kūlīšiem un elastīgajām šķiedrām starp tiem. Visi 3 slāņi cits no cita ir atdalīti ar iekšējo un ārējo elastīgo membrānu. Asinsvadu sienas biomehāniskās īpašības ir atkarīgas gan no kolagēna un elastīgajām šķiedrām, gan arī no gludo muskuļu šūnām un fibrozajiem audiem.

Spiediena un asinsvadu diametra savstarpējā atkarība ir ļoti nozīmīga, jo no tās ir atkarīga spiediena-plūsmas kopīgā ietekme, kas nosaka asins pārvietošanos pa asinsvadiem. Asinsvadu atbilstība jeb spiediena-diametra attiecība ir noteicošs faktors, kas nosaka spiediena-plūsmas nelinearitāti. Vēl vairāk, spiediena-diametra-garuma attiecība var tikt transformēta kā biaksiāla (gareniska, šķērseniska) sprieguma-deformācijas attiecība, kur vidējais šķērseniskais *Cauchy* spriegums var tikt aprēķināts, par pamatu ņemot spiedienu, asinsvadu sienas diametru un tās biezumu, izmantojot *Laplace* vienādojumu. Savukārt deformāciju var izrēķināt no diametra mērījumiem, par pamatu izmantojot nulles sprieguma stāvokli [55,83,130].

Asinsspiedienam primāri pretojas spēki, kurus veido elastīns, kolagēns un gludo muskuļu šūnas, kas atrodas artēriju sienās. Tos nosaka arī šo elementu konkrētais sakārtojums asinsvadu slāņos. Biežais elastīns veido koncentriskas plātnītes, savukārt smalkākās elastīna membrānas savieno tās savā starpā. Savukārt kolagēna šķiedras interstīcijā ir novietotas šķērseniski. *Kassab et al.* savos pētījumos novēroja, ka asinsvadu sienas biezuma-diametra attiecība palielinās proporcionāli spiediena pieaugumam un ka šķērseniskais vidējais sienas spriegums atjaunojas pēc laika perioda, kurā notiek sienas remodelēšanās. Papildus autori atklāja, ka sienas deformācija

sasniedz savu maksimumu ātrāk nekā spriegums, līdz ar to jādomā, ka asinsvadi ir ievērojami jūtīgāki pret izmaiņām deformācijā nekā spriegumā [83].

Dažādos eksperimentos ir konstatēts, ka artērijām fizikāla nelinearitāte raksturīga, pieaugot tās sienas neelastībai, kas ir kā reakcija uz deformācijas palielināšanos. To nosaka gan artēriju pamatuzbūves komponentu – elastīna un kolagēna - biomehāniskās īpašības, gan arī sienas īpašā arhitektūra, kā minēts iepriekš [59].

Jaundzimušajiem ir būtiski, ka pēc dzimšanas sirds vainagartērijas ir nenobriedušas. To sieniņa ir daudz plānāka, salīdzinot ar pieaugušajiem, nosakot arī asinsvadu biomehāniskās īpašības. Šīs artērijas ir daudz vājākas, un tās ir vieglāk sabojājamas. Agrīnajā postnatālajā periodā elastīgās artērijas palielinās garumā, diametrā un sieniņas biezumā, kas notiek tieši proporcionāli visa ķermeņa masas un auguma pieaugumam. Intīmas slānis kļūst biezāks, pateicoties asinsvadu gludo muskuļu šūnu migrācijai un proliferācijai, kam seko skleroproteīna un ekstracelulārās matricies sintēze.

#### 2.2.4. Kardioplēģijas infūzijas spiediena morfoloģiskā ietekme

Kā jau minēts iepriekš, koronārās artērijas pieder pie muskulārā tipa artērijām. To sieniņu veido endotēlija, gludo muskuļu šūnas, kā arī ekstracelulārā matrice, kas sastāv no elastīgajiem elementiem, kolagēna un proteoglikāniem. Šie elementi ir sakārtoti 3 koncentriskos slāņos – intīma, media un adventīcija, kurus savstarpēji atdala vienu no otra iekšējā un ārējā elastīgā membrāna. Vidējo slāni veido galvenokārt cirkulāri sakārtotas gludo muskuļu šūnas, un elestīns koncentrējies elastīgajās plātnītēs. Koronārajām artērijām piemīt autoregulācija, un, pateicoties gludo miocītu saraušanās spējai, kas nodrošina vazokonstrikciju un vazodilatāciju, tās var regulēt lokālo asinsapgādi miokardā, atkarībā no nepieciešamības.

Endotēlija šūnas veido monoslāni, kas izklāj asinsvadu no iekšpuses. Tām ir liela nozīme, nodrošinot asinsvada sienas homeostāzi un cirkulācijas funkciju. Šīs šūnas ir poligonālas un satur pinocītiskas vakuolas, kā arī tajās ir unikāli *Veibel-Palade* ķermenīši, kas ir fon Villebranta faktora rezervju uzkrājēji. Endotēlijs ir multifunkcionāls ar nozīmīgām sintētiskām un metabolām īpašībām. Tas kalpo kā daļēji caurlaidīga membrāna, kontrolējot lielu un mazu molekulu difūziju; regulē trombu veidošanos, trombolīzi un trombocītu aktivitāti; sintezē dažādus hormonus; nodrošina

autoregulāciju; regulē imūnās atbildes reakciju; nosaka citu šūnu, pamatā gludo miocītu proliferāciju. Endotēlija šūnas reaģē uz dažādiem abnormāliem stimuliem, tāpēc eksistē termins endoteliālā disfunkcija, ko lieto, runājot par potenciāli atgriezeniskām pārmaiņām tā funkcionālajā stāvoklī, kas ir kā atbildes reakcija uz dažādiem apkārtējās vides stimuliem. Pie tādiem pieder histamīns, serotonīns un citi vazoaktīvi mediatori, kas izraisa palielinātu asinsvadu sienas caurlaidību, samazinātu NO produkciju endotēlija šūnās un pārmaiņas adhezīvā glikoproteīna P-selektīna veidošanā, kas ietekmē trombīna stimulāciju. Pie endotēlija aktivatoriem pieder arī baktēriju produkti, kas izraisa iekaisuma reakciju, hemodinamisks stress, pastiprinātas glikolīzes galaprodukti, komplementa komponenti un hipoksija. Kā atbildes reakcija ir dažādu adhēzijas molekulu, citu citokīnu un hemokīnu, augšanas faktoru un vazoaktīvu molekulu pastiprināta izdalīšanās no endotēlijas šūnām, kas izraisa vazokonstrikciju, vazodilatāciju, prokoagulantu vai antikoagulantu veidošanos. Bez tam ir zināms, ka endotēlija producētie aktivatori piedalās, tā sauktā, oksidatīvā stresa procesa izraisīšanā.

Ne mazāk svarīgas ir gludo muskuļu šūnas. To funkcijās ietilpst vazokonstrikcija vai vazodilatācija kā atbilde uz ārēju stimulāciju; kolagēna, elastīna un proteoglikānu sintēze; citokīnu un augšanas faktoru izdalīšana; migrācija uz intīmas slāni un proliferācija, kam ir liela nozīme asinsvadu bojājumu izlabošanā. Šīs šūnas histoloģiski izskatās iegarenas formas ar vienu kodolu, un kontrakcijas funkciju tās nodrošina ar aktīna un miozīna palīdzību.

Migrācija un proliferācija ir fizioloģiski regulēta ar aktivatoru (trombocītu, endotēlija, makrofāgu, fibroblastu producētais augšanas faktors, kā arī interleikīns 1) un inhibitoru (heparīns, endotēlija producētais NO, interferons- $\gamma$ ) palīdzību. Asinsvada bojājums stimulē gludo miocītu proliferāciju, izjaucot normālo fizioloģisko balansu starp aktivatoriem un inhibitoriem. Sākas neointīmas formēšanās process, kurā notiek muskuļu šūnu pārvietošanās no vidējā slāņa uz intīmu, intīmas šūnu proliferācija un ekstracelulārās matricē sintēze. Migrācijas laikā gludo muskuļu šūnas zaudē spēju sarauties, bet iegūst dalīšanās un ekstracelulārās matricē molekulu sintēzes funkciju. Asinsvada bojājums var novest pie intīmas slāņa sabiezīšanās un mazāka diametra artēriju oklūzijas [146]. Šajā vietā histoloģiski novēro galvenokārt aktīva pozitīvas gludo muskuļu šūnas, kurus apņem proteoglikānu matricē, bet lipīdu ieslēgumus neatrod [109]. Ir pieejami dati, kuros ir pētītas jaundzimušo sirds vainagartērijas un konstatēts, ka pēc asinsvada bojājuma sieniņa kļūst biezāka [134]. Tam var būt nozīme pacienta tālākajā dzīvē, jo to var uzskatīt par proaterosklerotiskām izmaiņām, kur vēlāk

var veidoties aterosklerotiskā plātnīte. *Nakashima et al.* norāda, ka difūza intīmas slāņa sabiezēšana notiek jau ļoti agrīnā vecumā [122], bet vēlāk tā ārējā slānī sāk izgulsnēties lipīdi un proteoglikāni, un veidojas aterosklerotiskā plātnīte [121]. Līdzīgi secinājumi ir arī *Milei et al.* veiktajos pētījumos [112,113]. Tas nozīmē, ka pēc koronārās artērijas bojājuma un tam sekojošās neointīmas veidošanās, pacients var būt lielāks miokarda infarkta risks turpmākās dzīves laikā.

Sirds vainagartērijās intīmas veidošanās ir ātrs process, kurš sākas īsi pirms dzimšanas (apmēram 28.gestācijas nedēļā) un turpinās agrīnajā postnatālajā periodā, palielinoties ķermeņa svaram. Sākotnēji tā ir tikai ekscentriskā, bet līdz 15 mēnešu vecumam ir izveidojusies jau pilnībā. 21.gestācijas nedēļā endotēlijs lokalizēts uz iekšējās elastīgās membrānas, pašam asinsvadam ir izveidojusies adventīcija un plāns vidējais slānis ar 2-3 šūnu kārtu. Visaktīvākā gludo miocītu replikācija norisinās īsi pirms dzimšanas un pakāpeniski samazinās līdz 2 gadu vecumam. Sākotnēji intīma sastāv tikai no gludo muskuļu šūnām, un tās biezuma attiecība pret vidējo palielinās, pieaugot vecumam. Pirmo 3 mēnešu laikā šis process notiek visstraujāk, intīmai pat dubultojojoties, un turpinās līdz pat 2 gadu vecumam. Interesanti, ka histoloģiski sirds vainagartērijas intīma gandrīz neatšķiras no *ductus arteriosus*. Līdzīgi veidojas iekšējais vidējais slānis un notiek iekšējās elastīgās plātnītes pārdalīšanās. Vienīgā atšķirība, ka *ductus arteriosus* sāk veidoties nedaudz ātrāk [68]. Salīdzinoši nesen ir parādījušies pētījumi, kuros atklātas īpašas šūnas, kuras izdala progerīnu. Tiek uzskatīts, ka tas nosaka *ductus arteriosus* aizvēršanos pēc bērna piedzimšanas, tomēr autori norāda, ka šīs šūnas ir atrastas aortas koarktācija gadījumos, kā arī pie masīvas ateroskleroze bērniem ar *Hutchinson Gilford Progeria Syndrome* [16,167]. Līdz ar to var spriest par progerīna lomu arī ateroskleroze attīstībā.

Svarīgi, ka palielināts kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediens var izraisīt nopietnus vaskulārā endotēlija un miokarda bojājumus [110,118], tāpēc tas ir jākontrolē. Tomēr, īpaši jaundzimušo sirds ķirurģijā, var gadīties situācijas, kad šis spiediens var būt lielāks par vēlamu, jo atšķiras gan ievadīšanas veids (ar gravitācijas palīdzību, manuāli ar šļirci vai ar sūkni), gan arī tas, ka jaundzimušajiem ir daudz mazāks un vieglāk ievainojams koronāro asinsvadu tīkls.

*Katayama et al.* veica apjomīgu pētījumu uz žurku sirdīm par infūzijas spiediena morfoloģisko un funkcionālo ietekmi. Tika konstatēts, ka pēc spiediena 60 mmHg sirds mehāniskā funkcija atgriezās normas robežās, bet, jo augstāks tas ir, jo vairāk tika ietekmēta asinsplūsma koronārajās artērijās ar tam sekojošu sirds izsviedes

samazināšanos. Savukārt endotēlija atbilde uz jebkuru spiedienu sākotnēji bija vazokonstrikcija, kura pēc tam mainījās uz vazodilatāciju, bet augsta gadījumā kā postišēmiskā atbilde saglabājās vazokonstrikcija. Tas nozīmē, ka bija traucēta NO produkcija endotēlija šūnās, kas savukārt izraisa pazeminātu asinsplūsmu koronārajās artērijās, padziļinot išēmijas radīto ietekmi uz sirds funkciju. Bez tam ir novērots, ka anoksiskas endotēlija šūnas izdala endotelīnu, kas ir vazokonstrikcijas mediators [84,139]. Līdz ar to jāsecina, ka endotēlijam ir galvenā loma reperfūzijas izraisītajā bojājumā, kas varētu būt asociēta ar pārejošu NO sintēzes disfunkciju un endotelīna izdali [84,162]. Ir pierādīts, ka endotēlija funkciju ietekmē arī tādas asinsvadu biomehāniskās īpašības kā spriegums un deformācija, kuras ir atkarīgas no hemodinamikas – endotēlija šūnas atpazīst tās kā mehāniskus stimulus, kuru ietekmē mainās šūnu morfoloģija un funkcija. Izmainīta atbildes reakcija izraisa tādas slimības kā hipertensija, tromboze un ateroskleroze [5], bet embrionālajā periodā var tikt ietekmēta angiogēnēze un izveidoties iedzimta kardiovaskulāra patoloģija [136].

Ir pētīta arī infūzijas spiediena ietekme tieši uz sirds vainagartērijas ultrastruktūru. Novēroja, ka pēc spiediena 60 mmHg un sekojošas reperfūzijas, šūnas asinsvadu sienā nebija bojātas. Pakļaujot asinsvadu augstākam spiedienam bez reperfūzijas, endotēlijs bija daļēji atdalījies no ekstracelullārās matricēs, turklāt dažām šūnām novēroja intracelullāru vakuolizāciju un laterālu atdalīšanos no blakus esoša endotelocīta. Tomēr šis bojājums nesniedzās dziļāk esošajos slāņos. Spiediens virs 120 mmHg papildus izraisa arī asinsvadu sienas gludo miocītu kontrakciju. Viskaitīgākā situācija, ko autori novēroja, bija augsts infūzijas spiediens ar tam sekojošu reperfūziju. Šajā gadījumā bija bojāts arī gludo muskuļu šūnu slānis – daudzās šūnās novēroja vakuolizāciju, savukārt endotelocītos vēl papildus bija bojāti mitohondriji. Lielos rajonos endotēlija slānī bija notikusi masīva šūnu bojāeja un dzīvo atrāvums no ekstracelullārās matricēs, savukārt muskuļu slānī novēroja pat līdz 30% miocītu masīvu bojājumu. Bez tam konstatēja masīvu koronāro artēriju mikrovaskulatūras obstrukciju ar endotēlija slāņa atrāvumiem. Tas liecina, ka reperfūzija var padziļināt šūnu bojājumu. Līdz ar to var secināt, ka nepareizs kardiooplēģijas infūzijas spiediens var ietekmēt miokarda aizsardzību, īpaši, ja tam seko reperfūzija. Nobeigumā tiek rekomendēts to saglabāt ne mazāku kā 60 mmHg, lai nodrošinātu adekvātu kardiooplēģijas izplatīšanos miokardā, bet nepārsniegt 110 mmHg, lai neizraisītu sirds morfoloģisku un funkcionālu bojājumu [84].



Vēl arī citi autori diskutē par reperfūzijas izraisītiem strukturāliem bojājumiem, kad ir izmainīta mikrovaskulārā asinsplūsma. Šādu situāciju sauc par „no-reflow” fenomenu [90,162], ko izraisa postiēmiskā audu tūska, intersticiāla hemorāģija, aktīva vazokonstrikcija sakarā ar endotēlija izdalīto vazodilatatoru trūkumu un neitrofilu veidotajiem vazokonstriktoriem, kā arī kapilāru obstrukcija ar neitrofilu masām. Tā ir sekundāra miokarda išēmija reperfūzijas laikā, kad atsevišķi tā rajoni nesaņem adekvātu asiņu apgādi sakarā mazo asinsvadu bojājumu.

Tomēr kopumā praktiski nav pieejami literatūras dati par jaundzimušo sirds vainagartērijas biomehāniskajām un strukturālajām īpašībām, kā arī infūzijas spiediena ietekmi uz tām. Ozolante un kolēģi [129,130] ir pētījuši koronāro artēriju biomehāniskās īpašības dažādās vecuma grupās, arī jaundzimušajiem, tomēr bērni nav bijuši galvenais pētnieku mērķis.

### **2.3.Ar uzglabāšanu saistītās metabolās izmaiņas asins paku sastāvā**

Viena no galvenajām problēmām, kas šobrīd ir aktuāla speciālistiem, kas apkalpo mākslīgās asinsrites aparātu iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, ir – kā pēc iespējas vairāk reducēt kopējo caurulīšu garumu, lai maksimāli mazāks būtu mākslīgās asinsrites primārais pildījums, kas var pārsniegt jaundzimušā cirkulējošo asiņu daudzumu pat par 200% līdz 300%, bet pieaugušam pacientam salīdzinoši mazāk - tikai par 25% līdz 30%. Lai arī mūsdienās konstruktori ir izveidojuši maksimāli mazas caurules un oksigenatorus, tādējādi ievērojami samazinot arī nepieciešamo šķidruma daudzumu, kas vajadzīgs primārajam pildījumam, joprojām tā saglabājas kā problēma bērnu mākslīgajā asinsritē (MAR). Liels primārais pildījums pēc MAR uzsākšanas atšķaida bērna asinis, kā rezultātā ievērojami samazinās hematokrīta līmenis, kas savukārt izraisa plazmas proteīnu un recēšanas faktoru daudzuma pazemināšanos, osmotiskā spiediena krišanos (veidojas audu tūska), elektrolītu disbalansu, kā arī pastiprinātu stresa hormonu izdalīšanos ar komplementa, balto asinsšūnu un trombocītu aktivāciju. Līdz ar to primārajā pildījumā ir noteikti jāiekļauj donora eritrocītu masa. Tomēr šādai situācijai ir arī sava negatīva ietekme, jo svešas asinis var saturēt dažādas vīrusu daļiņas, kā arī jāatceras, ka tās ir kā transplantāts, kas izraisa komplementa aktivāciju un transfūzijas reakciju. Bez tam pacientam papildus tiek ievadītas tādas vielas kā laktāts, glikoze, kālijs, un asiņu konservējošās vielas citrāts, fosfāts un dekstroze. Ir pierādīts, ka asiņu produktu transfūzija ir cieši saistīta ar akūtu nieru

bojājumu jaundzimušajiem pēc sirds operācijas [19]. Tāpēc pēc iespējas būtu jāizvairās no svešu asiņu lietošanas. Tomēr, rēķinoties ar hemodilūcijas risku, lielākā daļa iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centru primārajā MAR aparāta pildījumā izvēlas iekļaut arī donora eritrocītu masu [76], kaut arī ir klīnikas, kuru tehniskās iespējas ļauj maksimāli samazināt uzpildīšanai nepieciešamo daudzumu, lai varētu pilnībā izvairīties no asins produktu lietošanas pat pacientiem ar nelielu svaru [140].

Lai arī eritrocītu masas lietošana ir absolūti nepieciešama, lai nodrošinātu piemērotu hematokrīta līmeni un adekvātu audu apgādi ar skābekli bērniem, to lietošana ir asociēta arī ar nopietnu metabolu disbalansu (pH, glikozes un elektrolītu līmeņa izmaiņas), kas var izraisīt nopietnas komplikācijas. Kad asinis tiek uzglabātas, tajās notiek ievērojamas izmaiņas, galvenokārt kālija un laktāta koncentrācijā, kas palielinās, savukārt pH līmenis pamazinās. Galvenās novirzes no fizioloģiskās normas, par ko savā pētījumā diskutē *Ratcliffe et al.*, ir nātrijs, kālijs, glikoze un laktāta koncentrācijā. Tika novērots kālija un laktāta līmeņa pieaugums, bet nātrijs un glikozes daudzums samazinājās. Bez tam autori akcentēja tiešu korelāciju starp eritrocītu masas uzglabāšanas ilgumu un nātrijs, kālijs, glikozes, kā arī laktātu koncentrāciju [135].

Lielākā problēma, saskaņā ar literatūrā pieejamiem datiem, ir palielināts kālija līmenis. Novērots, ka, uzsākot MAR, kura pildījumā iekļauta eritrocītu masa, jaundzimušajiem pieaug sistēmiskais kālijs par 3,5 mmol/l [131]. Tā kā eritrocītu membrānas tikai daļēji nodrošina kālija pasīvo difūziju caur tām, tā transportēšana pamatā notiek ar ATP atkarīgā nātrijs-kālija sūkņa palīdzību, kura darbībai nepieciešama enerģija, kas savukārt tiek iegūta glikolīzes ceļā. Eritrocītus uzglabājot, pakāpeniski pieaug to membrānu vecums, samazinās ATP sintēze un no tā atkarīgā sūkņa darbība, kā rezultātā intracelulārais kālijs pastiprināti uzkrājas starpšūnu telpā, izraisot hiperkaliēmiju [152]. Ir bijuši pat gadījumi, kad ilgstoši uzglabātu eritrocītu transfūzija ir izraisījusi jaundzimušā nāvi, galvenokārt hiperkaliēmijas izraisītās sirdsdarbības apstāšanās rezultātā, pat pēc relatīvi svaigu, tikai sešu dienu vecu asiņu pārļiešanas [11,57,145]. Būtiski, ka kālija līmeņa pieaugums pēc hemotransfūzijas ir tiešā mērā atkarīgs ne tikai no eritrocītu masas daudzuma, kas ievadīti pacientam. Ir pētījumi, kuros norādīts, ka sirdsdarbības apstāšanās hiperkaliēmijas rezultātā ir atkarīga tieši no ātruma, ar kādu notiek hemotransfūzija [152].

Tā kā eritrocītu masai pakās nav pieejams skābeklis, enerģijas rezerves galvenokārt veidojas anaerobās glikolīzes rezultātā, tāpēc starpšūnu telpā samazinās glikozes, bet palielinās laktāta līmenis, kas izraisa acidozi [76,88,147]. Novērots, ka hiperlaktatēmija

cieši saistīta ar pēcooperācijas mirstību pēc sarežģītu sirdskaišu korekcijas, īpaši bērniem un jaundzimušajiem [60,151], jo liecina par sliktu asu perfūziju un samazinātu sirds izviedu, tāpēc papildus laktāta ievadīšana pacienta organismā var padziļināt acidozi.

Tomēr hiperkaliēmija un hiperlaktatēmija, kas ir saistīta ar transfūziju, pati par sevi nav liela problēma. Kas padara to nozīmīgu iedzimto sirdskaišu ķirurģijā, ir tādi nefizioloģiski apstākļi kā hiperglicēmija, hipokalciēmija, hipotermija un acidoze, kas pastiprina papildus ievadītā kālija kardiotoxicitāti. Pirmkārt, pats ķirurģiskās procedūras radītais stress un šoks organismā izraisa hiperglicēmiju, kas rada seruma osmolalitātes palielināšanos. Tas savukārt izraisa kālija pārvietošanos no šūnām uz starpšūnu telpu. Otrkārt, masīva asiņu pārliešana, kas satur konservantu citrātu, ir saistīta ar hipokalciēmiju, kas savukārt izraisa sirds šūnu membrānu nespēju pazemināt kālija līmeni. Hipotermija palēlina konservanta citrāta noārdīšanos, kas pastiprina hipokalciēmijas radītās izmaiņas šūnās. Treškārt, hipotermiska sirds pati par sevi kļūst jūtīgāka pret kālija toksisko iedarbību [152].

Ir autori, kas rekomendē eritrocītus pirms lietošanas jaundzimušajiem izskalot autotransfūzijas iekārtā. Tā, piemēram, *Liu et al.* [106] ir novērojuši, ka pēc šādas apstrādes ievērojami uzlabojas eritrocītu masas kvalitāte – samazinās kālija, laktāta un glikozes līmenis, bet palielinās hematokrīts. Līdz ar to ir iespējams samazināt nepieciešamo eritrocītu paku skaitu, kas vajadzīgs MAR aparāta primārajam pildījumam. Arī *Swindel et al.* [158] norāda, ka, tā kā jaundzimušajiem tiek izmantoti apstaroti eritrocīti, lai samazinātu transfūzijas izraisīto imūno reakciju, šis process pats par sevi izraisa vēl papildus kālija koncentrācijas pieaugumu, jo šūnu membrānas ir kļuvušas vājākas, ļaujot papildus kālijam nokļūt ekstracelulārajā telpā. Bez tam pirms eritrocītu apstarošanas procesa tie tiek uzglabāti apmēram divas nedēļas, kā rezultātā ir pieaudzis laktātu līmenis. Līdz ar to ir novērojami paaugstināta kālija un laktātu koncentrācija šādās eritrocītu pakās [22,154,155], kas rada papildus risku dažādām komplikācijām jaundzimušajiem un tiek rekomendēts eritrocītus pirms lietošanas jaundzimušajiem izskalot autotransfūzijas iekārtā. Bet *Boks et al.* [15] uzskata, ka šī skalošana nav nepieciešama, jo nepastāv būtiskas atšķirības kālija un laktātu koncentrācijā pēc mākslīgās asinsrites starp pacientiem, kuriem tas ir vai nav veikts.

Literatūrā ir pieejami arī tādi pētījumi, kuru secinājumos netiek apstrīdēta ciešā korelācija starp eritrocītu masas uzglabāšanas ilgumu un hiperkaliēmiju, taču tas nekādi neietekmējot pacienta ar svaru zem 10 kilogramiem sistēmiskā kālija koncentrāciju, jo aparātūra līdz MAR uzsākšanai ir jau paguvusi neitralizēt lieko tā daudzumu [44].

Savukārt *Vohra et al.* [164] ir izpētījuši, ka vienīgā situācija, kad eritrocītu paku kālijs varētu ietekmēt sistēmiskā kālija daudzumu, ir pacientiem ar svaru zem pieciem kilogramiem, tomēr arī tikai tad, ja lietoti apstaroti eritrocīti, kas papildus izraisa kālija koncentrācijas pieaugumu.

Apkopojot pieejamo informāciju, ir tomēr jāsecina, ka lielākā daļa iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centri tomēr izvēlas primārajā MAR aparāta uzpildījumā iekļaut eritrocītu masu, kas būtu pēc iespējas svaigāka, lai izvairītos no dažādām komplikācijām, ko jaundzimušajiem varētu izraisīt papildus kālija, glikozes un laktāta ievadīšana organismā.

### 3. MATERIĀLI UN METODES

#### 3.1. Miokarda aizsardzība

Līdz 2007.gadam Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā mākslīgā asinsrite tika nodrošināta ar *Stockert S3* aparātu (*Sorin Group*) un pielietota auksta kristaloīdu miokarda aizsardzības stratēģija (3.1.att.). Šobrīd klīnikā ir pieejams arī jaunāks mākslīgās asinsrites aparāts *Stockert S5* (*Sorin Group*).



3.1.attēls. Mākslīgās asinsrites aparāts *Stockert S3*

Saskaņā ar iedzimto sirdskaišu korekciju mainīgajiem rezultātiem un pamatojoties uz citu iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centru pieredzi par miokarda aizsardzību, tika nolemts mainīt kardioplēģijas stratēģiju, īpaši jaunākiem bērniem ar mazāku svaru un sarežģītākām sirdskaitēm.

Lai salīdzinātu aukstās kristaloīdu un aukstās asiņu kardioplēģijas metožu ietekmi uz miokardu un pamatotu jaunas stratēģijas ieviešanu ikdienas praksē, pēc

nepieciešamās atļaujas iegūšanas no Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas ētikas komisijas, kas apliecina, ka pacientiem pētījumā netiks nodarīts kaitējums, laika posmā no 2007.gada līdz 2011.gadam tika uzsākta asiņu paraugu iegūšana intraoperatīvi no artērijas un koronārā sīnusa pirms un pēc aortas oklūzijas, kopumā 100 iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās. Paraugos tika veikta laktātu līmeņa analīzi - koronārā sīnusa asinīs pirms un pēc aortas oklūzijas, lai spriestu par išēmijas ietekmi uz miokardu un to, cik adekvāti ir notikusi miokarda aizsardzība ar dažādu stratēģiju palīdzību, bet kontrolei - arteriālajās asinīs, lai varētu saprast, cik lielā mērā išēmija ir ietekmējusi globāli arī pašu organismu.

Pamatojoties uz literatūras avotiem, tika izstrādāta pētījuma metodika. Veica četru asiņu paraugu paņemšanu intraoperatīvi – divus aortas oklūzijas sākumā, un divus uzreiz pēc aortas atbrīvošanas. Pēc aortas oklūzijas ar šļirces palīdzību tika iegūts asins paraugs no labā priekškambara, vienlaicīgi paņemot arī arteriālās asinis no MAR aparāta kontrolei. Savukārt pēc aortas atbrīvošanas tika iegūts asins paraugs no pirmajām asinīm, kas sāka plūst no koronārā sīnusa labajā priekškambarī, vienlaicīgi paņemot vēl vienu no MAR aparāta kontrolei. Analīžu veikšanai izmantoja portatīvo laboratorijas iekārtu *GEM PREMIER 3000* (3.2.att.).



3.2.attēls. *GEM PREMIER 3000*

Vēlāk iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar ehokardioskopiskiem mērījumiem par kreisā kambara izsviedes funkciju (*Fraction of shortening* jeb FS, *Ejection fraction* jeb EF), veiktiem agrīnajā pēcooperācijas periodā. Lai mērījumi būtu objektīvi, pirms mērīšanas pacientiem tika atjaunota volēmija (normovolēmisks stāvoklis). Dažādas pakāpes inotropo atbalstu agrīnajā pēcooperācijas periodā saņēma visi pētījumā iekļautie pacienti, kam veikta sirdskaites korekcija mākslīgās asinsrites apstākļos.

Vēlāk pētījumā tika nolemts iekļaut arī troponīna I līmeņa analīzi arteriālajās asinīs agrīnajā pēcooperācijas periodā un 12 stundas pēc operācijas. Sākotnēji šo analīzi tehniski nebija iespējams veikt Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, tāpēc marķieris tika noteikts tikai 21 pacientam no kopējā skaita.

Troponīna I līmenis tika noteikts intensīvās terapijas nodaļā pacientiem agrīnajā pēcooperācijas periodā un 12 stundas pēc operācijas, nosūtot asins paraugus no artērijas uz Bērnu klīniskās universitātes slimnīca bioķīmisko laboratoriju.

Atkarībā no intraoperatīvi pielietotās miokarda aizsardzības metodes, tika izveidotas divas pacientu grupas – **aukstā asiņu (1. grupa)** un **aukstā kristaloīdu (2. grupa)**.

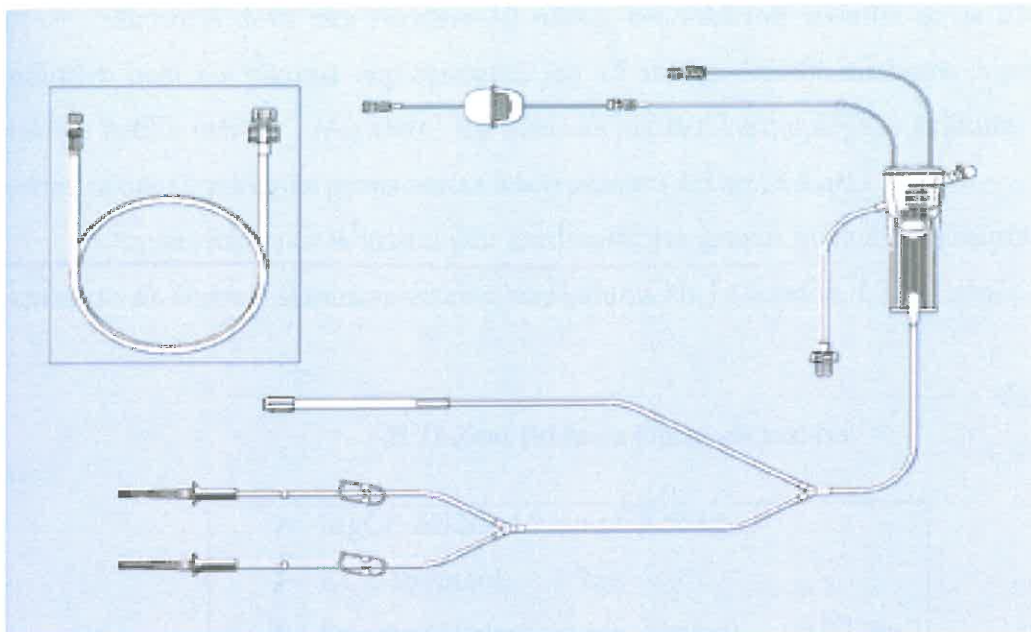
Pirmajai jeb aukstās asiņu kardioplēģijas grupai miokarda aizsardzībai tika izmantots *Martindale* šķīduma koncentrāts (*Martindale Pharmaceuticals, Romford, UK*) - 20 ml tika atšķaidīti ar 500 ml Ringera šķīdumu (*Tabula 3.1.*).

**Tabula 3.1.**

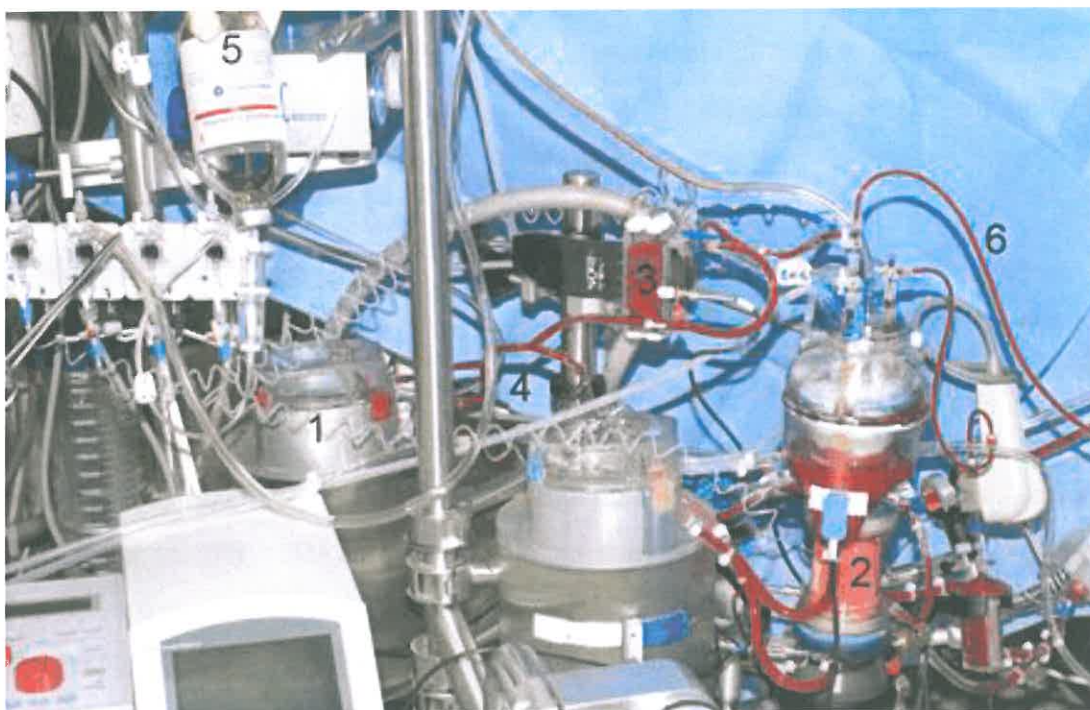
***Martindale* šķīduma (20ml koncentrāts) ķīmiskais sastāvs**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>➤ MgCl 3.235g</li><li>➤ KCl 1.193g</li><li>➤ Procaine Hydrochloride 272.8mg</li><li>➤ Disodium Edetate</li><li>➤ Sodium Hydroxide</li></ul> |
|---|

Iegūtais šķīdums ar speciālas sistēmas (*Sorin Group Vanguard Blood Cardioplegia 4:1*) un MAR sūkņa palīdzību tika sajaukts ar oksigenētām asinīm no oksigenatora (četras daļas asinis, viena daļa kardioplēģijas šķīdums), atsaldēts līdz 4°C un ievadīts aortas saknē antegrādi ar spiedienu 60 – 80 mmHg.



3.3.attēls. Asins kardioplēģijas sistēmas shematisks attēlojums



3.4.attēls. MAR standarta aprīkojums iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās mākslīgās asinsrites nodrošināšanai un asins kardioplēģijas ievadišanai

Sūknis (1) no oksigenatora (2), kur notiek gāzu apmaiņa MAR laikā, aizvada oksigenētās asinis uz siltumapmainītāju (3). Pirms nokļūšanas siltumapmainītājā (3) caur Y konektoru (4) no kardioplēģijas šķīduma pudeles (5) kardioplēģijas šķīdums tiek sajaukts ar oksigenētām asinīm. Siltumapmainītājā (3) notiek kardioplēģijas atsaldēšana, un vēlāk arī „hot shot” sasildīšana. Tālāk pa līniju (6) kardioplēģija nokļūst pacienta koronārajās artērijās



Sākotnējā deva tika rēķināta 30 ml/kg, bet atkārtoti ievadīja ik pa 25 līdz 30 minūtēm pusi no sākumā nepieciešamā jeb 15 ml/kg. Lokāli miokarda hipotermijas pakāpe netika mērīta. „Hot shot” jeb siltas asinis bez kardioplēģijas šķīduma ievadīja aortas saknē 10 ml/kg īsi pirms aortas atbrīvošanas (3.3.att.,3.4.att.).

Otrajai jeb aukstās kristaloīdu kardioplēģijas grupai miokarda aizsardzībai tika izmantots *St.Thomas* slimnīcas dizainētais šķīdums Nr.1 (*London, UK*) (Tabula 3.2.).

Tabula 3.2.

*St.Thomas* šķīduma ķīmiskais sastāvs

➤	MgCl <sup>2</sup> ·6H <sub>2</sub> O, 16 mmol	3.553g
➤	KCl, 16 mmol	1.93g
➤	Procaine Hydrochloride, 1 mmol	0.2728g
sajaukts ar 1000 ml destilēta ūdens		

Šis preparāts tika ievadīts integrādi aortas saknē ar manuālu inflācijas sistēmu bez spiediena kontroles. Sākotnējā deva tika aprēķināta 20 ml/kg, bet atkārtoti ievadīja ik pa 25 līdz 30 minūtēm pusi no sākumā nepieciešamā jeb 10 ml/kg. Pirms kardioplēģijas *St.Thomas* šķīdums tika turēts ledusskapī preparāta hipotermijas uzturēšanai.

Tā kā iepriekš klīniski bija novērota ātrāka sirdsdarbības atjaunošanās un hemodinamiska stabilitāte pat pēc ilgas aortas oklūzijas, kā rezultātā varēja veikt tehniski sarežģītākas operācijas zemākā temperatūrā, galvenais kritērijs konkrētas metodes izvēlei bija bērna vecums un svars, kā arī paredzamais aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiks – aukstā kristaloīdu stratēģija tika izmantota vecākiem bērniem ar relatīvi īsāku aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiku. Pirmajā grupā tika iekļauti pacienti ar sarežģītākām sirdskaitēm (Fallo tetrāde, atrioventrikulārs septāls defekts, maģistrālo asinsvadu transpozīcija, dubultattiešana no labā kambara, daļēji anomāla plaušu vēnu drenāža, kambaru starpsienas defekts), jaunāki un ar mazāku svaru, savukārt otrajā grupā operētie pacienti bija ar relatīvi vienkāršākām sirdskaitēm (priekškambaru un kambaru starpsienas defekts), kā arī ar lielāku vidējo svaru un vecumu. Pirmajā grupā vidējais pacientu vecums bija 18 ± 28 (mediāna 10; 75.percentīla 13,5) mēneši, svars 9,4 ± 8,9 (mediāna 7,7; 75.percentīla 8,95) kilogrami, mākslīgās asinsrites laiks 141 ± 49 (mediāna 129; 75.percentīla 171) minūtes, aortas

oklūzijas laiks  $84 \pm 37$  (mediāna 75; 75.percentīla 99) minūtes; otrajā grupā vidējais vecums  $50 \pm 53$  (mediāna 24; 75.percentīla 78) mēneši, svars  $20 \pm 19$  (mediāna 12,5; 75.percentīla 22) kilogrami, mākslīgās asinsrites laiks  $95 \pm 64$  (mediāna 71; 75.percentīla 102) minūtes, aortas oklūzijas laiks  $46 \pm 42$  (mediāna 25; 75.percentīla 59) minūtes. Abās grupās iekļauto pacientu vidējais vecums un svars, kā arī aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites vidējais laiks ar standartnovirzi, mediānu, *mode*, 25. un 75. percentīlu atspoguļots tabulā 3.3. un tabulā 3.4.

Iegūto datu fiksēšanai tika izveidota speciāla anketa (3.5.att.).

**Tabula 3.3.**  
**Aukstās asiņu kardioplēģijas grupas sastāva shematisks atspoguļojums**

	Vidējās vērtības $\pm$ SD	Mediāna	<i>Mode</i>	25. percentīla	75. percentīla
Vecums (mēnešos)	$18 \pm 28$	10	12	7,5	13,5
Svars (kilogramos)	$9,4 \pm 8,9$	7,7	8,5	6,45	8,95
MAR laiks (minūtēs)	$141 \pm 49$	129	100	108	171
Aortas oklūzijas laiks (minūtēs)	$84 \pm 37$	75	86	62	99

**Tabula 3.4.**  
**Aukstās kristaloīdu kardioplēģijas grupas sastāva shematisks atspoguļojums**

	Vidējās vērtības $\pm$ SD	Mediāna	<i>Mode</i>	25. percentīla	75. percentīla
Vecums (mēnešos)	$50 \pm 53$	24	24	12	78
Svars (kilogramos)	$20 \pm 19$	12,5	9,5	9,5	22
MAR laiks (minūtēs)	$95 \pm 64$	71	55	55	102
Aortas oklūzijas laiks (minūtēs)	$46 \pm 42$	25	16	17	59

## MIOKARDA AIZSARDZĪBAS PROTOKOLS NR.

Vārds, Uzvārds:

Personas kods:

Vecums:

Slimības vēstures kods:

Svars, augums:

Diagnoze:

Operācija, tās datums:

MAR:

Oklūzijas laiks:

Kardioplēģijas metode:

Asinis no artērijas:

Asinis no koronārā sīnusa:

Oklūzijas sākums  
beigas

Oklūzijas beigas

Oklūzijas sākums

Oklūzijas  
beigas

EHO postoperatīvi:

Troponīns I pēc operācijas:

FS:

Troponīns I pēc 12 stundām:

EF:

3.5.attēls. Miokarda aizsardzības protokols

Tika noteikta arī korelācija starp laktātu līmeni koronārā sīnusa asinīs pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopiskiem mērījumiem par kreisā kambara izsviedes funkciju (*Fraction of shortening* jeb FS, *Ejection fraction* jeb EF), veiktiem agrīnajā pēcoperācijas periodā.

Datu matemātiski statistiskā apstrāde veikta, izmantojot datorprogrammu *Microsoft Excel 2007*. Iegūtie rezultāti, kā arī abu grupu raksturojošie lielumi tika izteikti kā vidējās vērtības ar standartnovirzi. Ja konstatēja lielu standartnovirzi, papildus aprēķināja mediānu, *mode*, kā arī 75. un 25. percentīli. Grupu salīdzināšanai vienādības pārbaudes aprēķinos izmantots *Mann-Whitney U* un Stjudenta tests. Tika noteiktas koeficientu  $z$  un  $p$  vērtības, un atšķirība starp grupām tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu, ja  $p$  vērtība bija mazāka par 0,05.

Lai noteiktu korelāciju starp dažādiem mainīgiem lielumiem, izmantoja Pīrsona korelācijas koeficientu  $r$ .

### 3.2. Sirds vainagartēriju biomehāniskās īpašības

Pēc nepieciešamās atļaujas iegūšanas no Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas ētikas komisijas, kas apliecina, ka pacientiem pētījumā netiks nodarīts kaitējums, laika posmā no 2009.gada maija un 2011.gada septembrim autopsijā tika iegūti divpadsmit sirds vainagartēriju paraugi no jaundzimušajiem un septiņi no pieaugušajiem. Tā kā tehniski ir grūti izņemt koronāro artēriju paraugu jaundzimušajiem, to nesabojājot, lielākā daļa bija labā sirds vainagartērija.

Ņemot vērā, ka pētījuma mērķis bija noteikt biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības normālām un hipoksijas neizmainītām jaundzimušo sirds vainagartērijiem, galvenie iekļaušanas kritēriji jaundzimušo grupā bija vecums līdz 1 mēnesim (neonatālais periods) un anatomiski vesela sirds. Izslēgšanas kritēriji bija iedzimta sirdskaite, ieskaitot atipisku sirds vainagartēriju gaitu, priekšlaicīgi dzimis bērns, kā arī paraugu izņemšana vēlāk par diennakti pēc nāves iestāšanās. Līdz ar to galvenie nāves iemesli jaundzimušo grupā bija respiratorais distresa sindroms, mekonija aspirācija, intraventrikulāra hemorāģija, jaundzimušo sepse, dzemdību trauma. Vidējais vecums jaundzimušajiem bija  $9 \pm 10$  dienas (mediāna 5; 95% CI  $\pm 5,49$ ) ar vidējo svaru  $3,99 \pm 0,69$  kg (mediāna 4,2; 95% CI  $\pm 0,39$ ).

Pieaugušo grupā galvenais iekļaušanas kritērijs pētījumā bija vizuāli aterosklerozes neizmainīta sirds vainagartērija, lai netiktu ietekmēti biomehānisko eksperimentu un

asinsvada sienīgas morfoloģisko izmeklējumu rezultāti. Nāves iemesli šajā grupā bija suicīds, autoavārija, krimināla rakstura nāve.

Artēriju garums apmēram 4 cm. Paraugi pēc izņemšanas tika uzglabāti ne ilgāk par 24 stundām līdz eksperimentu veikšanai *Custodiol Perfusion Solution* šķīdumā, ko plaši izmanto transplantoloģijā donora orgānu iekonservēšanai (*Tabula 3.5.*).

**Tabula 3.5.**

***Custodiol* šķīduma ķīmiskais sastāvs**

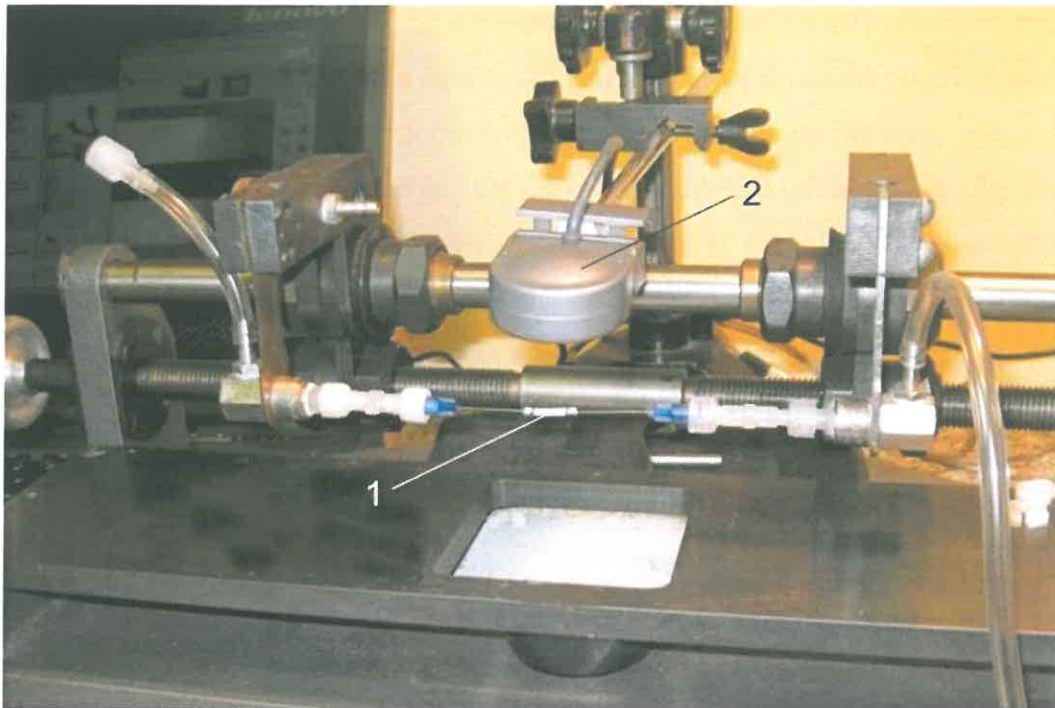
**Custodiol (Bretschneider's HTK-Solution)**

1000ml solution contains:

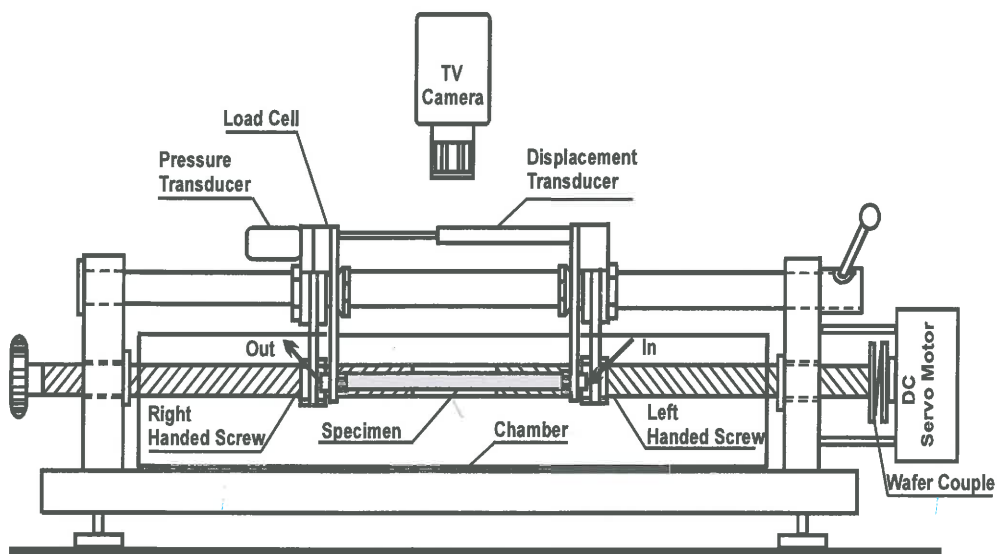
- 0.8766 g NaCl (15.0 mmol)
- 0.6710 g KCl (9.0 mmol)
- 0.8132 g MgCl · 6H<sup>2</sup>O (4.0 mmol)
- 3.7733 g histidine hydrochloride · H<sup>2</sup>O (18.0 mmol)
- 27.9289 g histidine (180.0 mmol)
- 0.4085 g tryptophan (2.0 mmol)
- 5.4651 g mannitol (30.0 mmol)
- 0.0022 g calcium chloride · 2H<sup>2</sup>O (0.015 mmol)
- 0.1842 g potassium hydrogen 2-ketoglutarate (1.0 mmol)
- Water for injection
- Potassium hydroxide solution

Physical properties: pH 7.02 – 7.20; osmolality 310 mosmol/kg

Sirds vainagartēriju sienīgas galveno biomehānisko parametru noteikšanai izmantots sloģšanas stends ar optisko kameru. Ar šīs īpašās eksperimentālās ierīces palīdzību var noteikt iekšējo spiedienu, aksiālo spēku, garenvirziena un šķērsvirziena deformācijas (*3.6.att., 3.7.att.*).



3.6.attēls. Slogošanas stends ar optisko kameru  
1 – paraugs, 2 – TV kamera

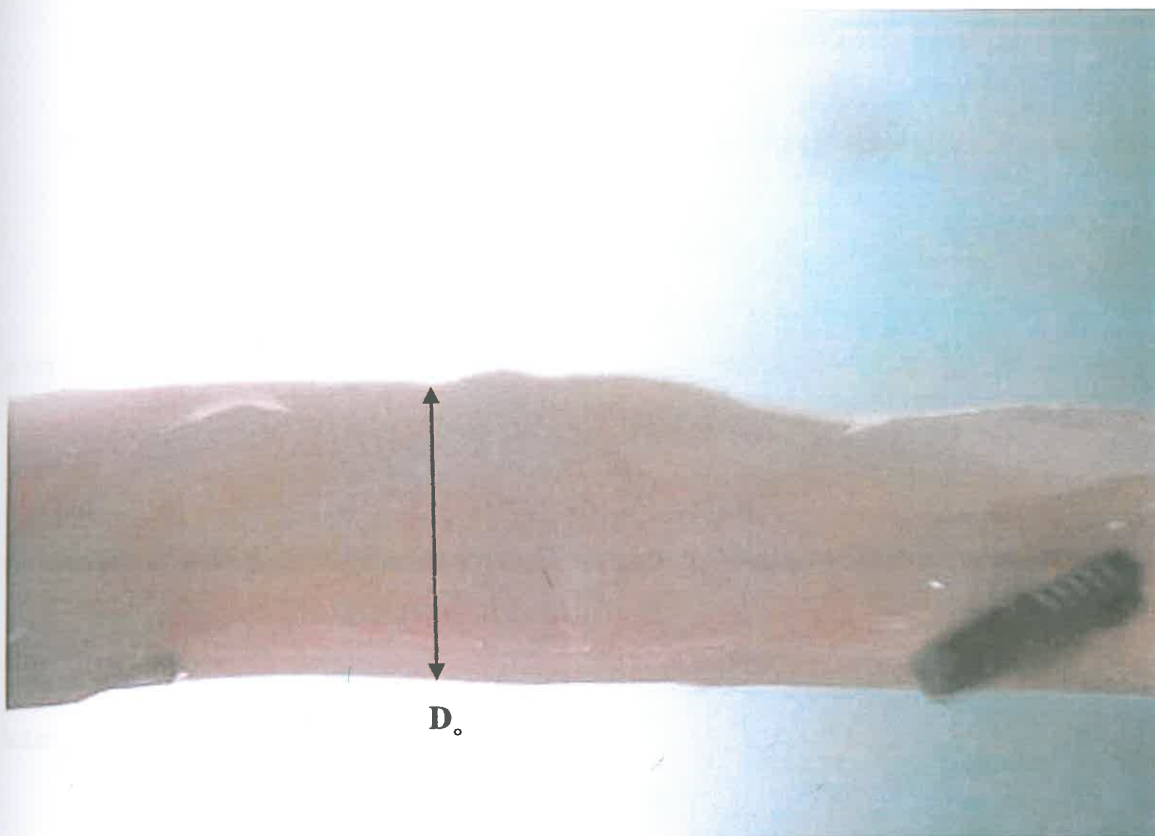


3.7.attēls. Slogošanas stends ar optisko kameru  
(shematisks attēls)

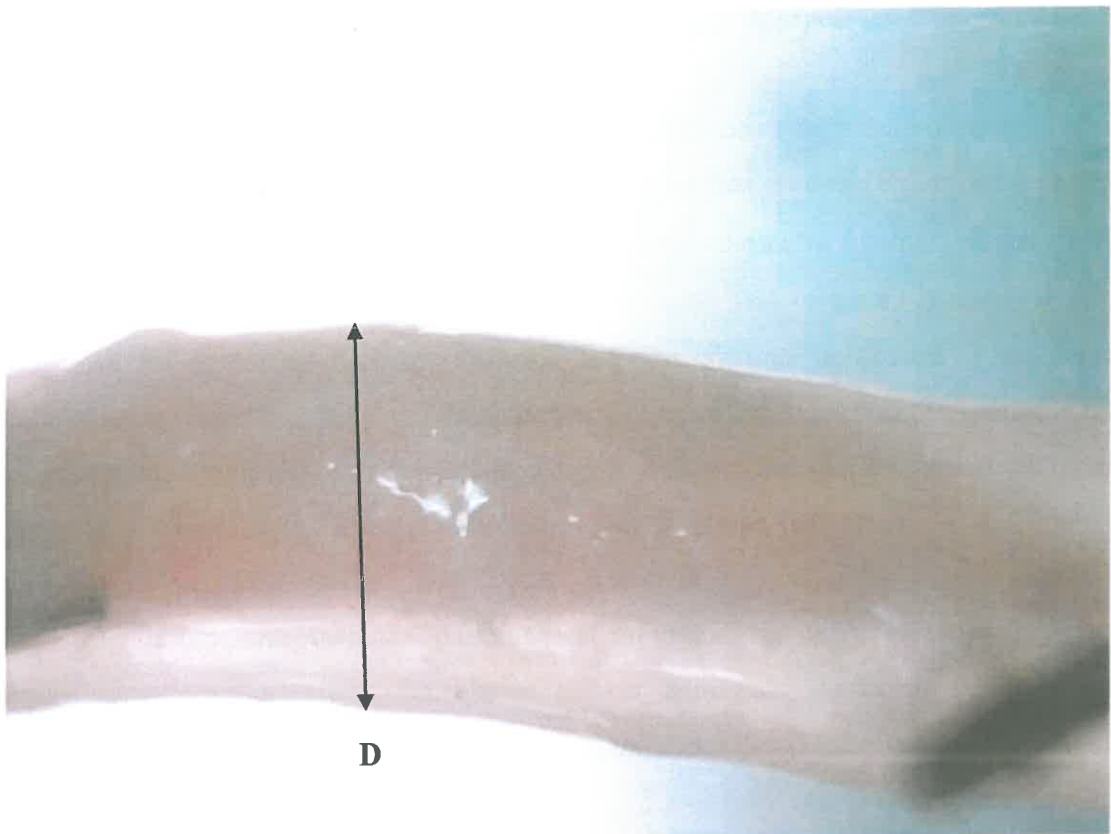
Viens artērijas gals ar savienotāja palīdzību tika pievienots eksperimentālajam stendam - vietai, kur pievienots spiediena devējs un īpaši dizainēts indukcijas spēka

reģistrētājs, kas nepieciešams, lai asinsvads saglabātu savu *in situ* garumu eksperimenta laikā. Savukārt otrs gals tika savienots ar vietu, kur īpaša spiediena pudele ir pievienota stendam. Aksiālu stiepšanu nodrošināja speciāls slidošs mehānisms, pie kura bija pievienoti abi sirds vainagartēriju turētāji. Aksiālā artērijas deformācija tika mērīta ar īpaši dizainētu deformācijas devēju, kas savienots ar vienu no artērijas turētājiem. Diametra izmaiņas paraugiem reģistrēja ar augstas izšķirtspējas optisko kameru, aprīkotu ar piemērotu apgaismošanas sistēmu, kas fiksēja un ierakstīja jebkuru pārmaiņu asinsvada diametrā.

Sirds vainagartērijas paraugs tika pakāpeniski pakļauts iekšējā spiediena pieaugumam no 0 līdz 220 mmHg, saglabājot tā garumu konstantu  $L_0$ , jeb garumu *in situ*. Spiediens tika palielināts par 20 mmHg un ar optisko kameru fiksēts diametrs  $D$  (3.8.att., 3.9.att.). Sākotnējais ārējais diametrs, iekšējam spiedienam  $p$  esot 0 mmHg un garumam *in situ*  $L_0$  apzīmēts ar  $D_0$ .



3.8.attēls. Jaundzimušā koronārā artērija slogota ar iekšējo spiedienu 0 mmHg ( $D_0$ )



3.9.attēls. Jaundzimušā koronārā artērija slogota ar iekšējo spiedienu 220 mmHg (D)

Sienas biezuma vērtība  $h$  tika aprēķināta sekojoši:

$$h = h_0 \times \lambda_3, \quad (1)$$

kur

$$\lambda_3 = 1/(\lambda_1 \times \lambda_2), \quad (2)$$

$$\lambda_2 = (D/D_0), \quad (3)$$

Šķērseniskais spriegums tika noteikta kā:

$$\sigma = (p \times R) / h, \quad (4)$$

kur  $p$  – iekšējais spiediens,  $R$  - rādijs.

$$\lambda_1 = (L/L_0) = 1.0 \quad (5)$$

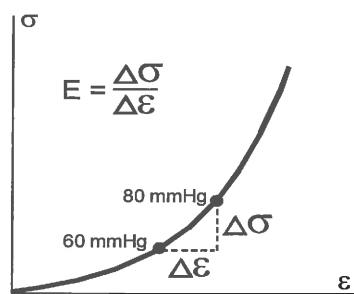
Šajos vienādojumos  $h_0$  ir sākotnējais parauga biezums un  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  ir savukārt iestiepuma lielumi aksiālā, šķērseniskā un radiālā virzienā. Tā kā artērijas garums tika saglabāts konstants  $L_0$ ,  $\lambda_1$  vērtība bija viens.



Sākotnējais artērijas parauga sienas biezums  $h_0$  tika izmērīts, izmantojot katetometru KM-6 ar precizitāti līdz  $\pm 0,0001$  mm.

Sirds vainagartērijas elastīgums bieži tiek raksturots ar piemērošanās īpašības vērtībām (deformācija  $\epsilon$ ), spiediena-deformācijas elastības moduli ( $E$ ) un neelastīguma parametriem (spriegums  $\sigma$ ). Piemērošanās ir ārējā diametra maiņa, pieaugot vai samazinoties iekšējam spiedienam.

Tā kā spiediena-diametra attiecība artērijas sienā lielākoties ir nelineāra, piemērošanās īpašība un spiediena-deformācijas elastības modulis parasti nav konstants, un mainās līdz ar iekšējo spiedienu. Tas nozīmē, ka asinsvada diametrs, pieaugot iekšējam spiedienam, palielinās, piemērojoties izmaiņām – deformācija sākotnēji kļūs lielāka lineāri. Brīdī, kad asinsvads ir sasniedzis savu maksimālo diametru, deformācija turpinās palielināties minimāli, savukārt ievērojami pieaug neelastīgums jeb spriegums, pretojoties tālākai asinsvada diametra palielināšanai. Spiediena-deformācijas elastības moduļa aprēķināšana kā attiecība starp spriegumu  $\sigma$  un deformāciju  $\epsilon$  attēlota 3.10.attēlā.



3.10.attēls. Elastības moduļa noteikšana

Datu matemātiski statistiskā apstrāde veikta, izmantojot datorprogrammu *Microsoft Excel 2007*. Jaundzimušo grupas vecums un svars, kā arī iegūtie sprieguma un deformācijas rezultāti tika izteikti kā vidējās vērtības ar standartnovirzi. Ja konstatēja lielu standartnovirzi, papildus aprēķināja mediānu un 95% konfidences intervālu. Dažādu lielumu salīdzināšanai abās grupās vienādības pārbaudes aprēķinos izmantots

Mann-Whitney  $U$  un Stjudenta tests, kuros noteica koeficientu  $z$  un  $p$  vērtības. Atšķirība starp grupām tika uzskatīta par statistiski ticamu, ja  $p$  vērtība bija mazāka par 0,05.

### 3.3. Sirds vainagartēriju morfoloģiskās īpašības

Pēc biomehānisko īpašību noteikšanas sirds vainagartēriju paraugi tika histoloģiski izmeklēti Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un Antropoloģijas institūtā infūzijas spiediena ietekmes uz sirds vainagartērijas sienīgas ultrastruktūru novērtēšanai. Katra biomehāniskā eksperimenta laikā divi asinsvada gareniskajai asij perpendikulāri audu paraugi tika sagatavoti morfoloģiskai izmeklēšanai, veicot to fiksēšanu formalīnā. Pirmais bija kontroles paraugs no sirds vainagartērijas, kas netika pakļauta infūzijas spiediena ietekmei, bet otrs tika iegūts pēc eksperimenta. Materiāli no diviem eksperimentiem pamatā tika izmantoti morfoloģiskai izmeklēšanai, iegūstot datus par infūzijas spiedienu, kas ir bīstams nenobriedušai sirds vainagartērijas struktūrai.

Iegūtie audu paraugi tika piesātināti ar izkausētu parafīnu un ieguldīti blokos, no kuriem, izmantojot mikrotomu, tika iegūti griezumi. Tos savukārt fiksēja uz elektrostatiskajiem priekšmetstikliem un iekrāsoja ar hematoksilīna-eozīna un Masona trihroma metodi pārskata iegūšanai par asinsvada sienīgas ultrastruktūru.

Pēc tam paraugi tika pakļauti apstrādei pēc imunohistoķīmiskajiem *En Vision* protokoliem ar tādiem marķieriem kā anti-aktīna, anti-vimentīna, anti-desmīna un anti-CD34 antivielām koronārās artērijas sienīgas elastīgo un kontraktīlo īpašību noteikšanai (*Dako, Glostrup*, Dānija). Parafīna griezumi tika deparafinizēti ar ksilēnu un ievietoti sākotnēji absolūtā etilspirtā, bet vēlāk šķīdumā ar mazāku alkohola saturu. Endogēnās peroksidāzes aktivitāte tika nomākta, veicot parauga piesātināšanu ar 0,1%  $H_2O_2$  un metilspirtu. Savukārt antigēna iegūšanai paraugu griezumi tika ievietoti 10 mmol/L *Tris* bufera, 1 mmol/L *EDTA*, pH 9,0 šķīdumā 30 minūtes. Pēc tam notika paraugu atdzesēšana un piesātināšana 4°C temperatūrā ar sekojošām primārajām antivielām: (1) monoklonālajām peļu gludo miocītu anti-aktīna un anti-desmīna antivielām (*DakoCytomation, Glostrup*, Dānija, 1:100 atšķaidījums, kloni *1A4* un *D33*), kas iekrāso gludās muskuļu šūnas; (2) monoklonālajām peļu anti-vimentīna antivielām (*DakoCytomation, Glostrup*, Dānija, 1:100 atšķaidījums, klons *Vim 3B4*), kas iekrāso mezenhimālās izcelsmes šūnas; (3) monoklonālajām peļu anti-CD34 II klases antivielām (*DakoCytomation, Glostrup*, Dānija, 1:50 atšķaidījums, klons *QBEnd10*), kas iekrāso endoteliālās šūnas, atpazīstot vienas ķēdes transmembrāno proteīnu, kas ir

ekspresēts uz tām. Paraugu krāsošanai izmantota *EnVision* metode ar Dako *ready-to-use*, peroksidāzes konjugētu, trušu/peļu *EnVision* reaģentiem un peroksidāzes substrāta šķīdumu (diaminobenzidīns- $H_2O_2$ ). Visbeidzot audu paraugu griezumus tika nomazgāti, papildus iekrāsoti ar hematoksilīnu, izžāvēti un pārklāti ar stikliņiem.

Audu paraugu griezumus tika fotografēti *Leitz DMRB* gaismas mikroskopā, izmantojot *DC 300F* digitālo kameru.

### 3.4. Ar uzglabāšanu saistītās metabolās izmaiņas asins paku sastāvā

Lai spriestu par notikušajām metabolajām pārmaiņām eritrocītu masas pakās un to saistību ar uzglabāšanas ilgumu, pēc nepieciešamās atļaujas iegūšanas no Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas ētikas komisijas, kas apliecina, ka pacientiem pētījumā netiks nodarīts kaitējums, laika posmā no 2006.gada oktobra līdz 2010.gada oktobrim tika ņemti asiņu paraugi no eritrocītu masas pakām pirms to pildīšanas MAR aparātā kā primāro pildījumu, uzsākot iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijas. Tika izvēlēta iespējami svaigāka eritrocītu masa, un ilgstoši uzglabātas pacientam tika dotas tikai, ja citas nebija pieejamas. Asins paraugi tika paņemti no 118 eritrocītu masas pakām, kuras iepriekš bija uzglabātas 4°C konservējošā šķīdumā, kas sastāv no citrāta, dekstrozes, fosfāta un adenīna (*CP2* un *SAGM*). To analīze tika veikta ar portatīvo laboratorijas iekārtu *GEM PREMIER 3000* (3.2.att.).

Atkarībā no asins paku uzglabāšanas vecuma, tika izveidotas divas grupas:  $\leq 5$  dienas (1.grupa), kopā 69 paraugi, un  $> 5$  dienas (2.grupa), kopā 49 paraugi.

Datu matemātiski statistiskā apstrāde veikta, izmantojot datorprogrammu *Microsoft Excel 2007*. Iegūtie pH, kālija, nātrija, glikozes un laktātu līmeņa rezultāti tika izteikti kā vidējās vērtības ar standartnovirzi. Dažādu lielumu salīdzināšanai abās grupās vienādības pārbaudes aprēķinos izmantots *Mann-Whitney U* un Stjudenta tests, kuros noteica koeficientu  $z$  un  $p$  vērtības. Atšķirība starp grupām tika uzskatīta par statistiski ticamu, ja  $p$  vērtība bija mazāka par 0,05.

Lai noteiktu korelāciju starp dažādiem mainīgiem lielumiem, izmantoja Pīrsona korelācijas koeficientu  $r$ . Tas pētījumā tika aprēķināts, lai spriestu par dažādu elektrolītu koncentrācijas izmaiņu korelāciju ar eritrocītu uzglabāšanas laiku.

## 4. REZULTĀTI

### 4.1. Miokarda aizsardzība

#### 4.1.1. Pirmās grupas analīze

Pirmajā grupā tika analizēti dati no 82 pacientu iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijām. Visa informācija par pacientu vecumu, svaru, MAR un aortas oklūzijas laiku, laktātu līmeni artērijā un koronārā sīnusa asins paraugos, to līmeņa izmaiņām, kā arī ehokardioskopiskie mērījumi par sirds izsviedes funkciju un troponīna līmeņa izmaiņas agrīnajā un vēlīnajā pēcoperācijas periodā atspoguļota tabulā 4.1. un tabulā 4.2.

Tabula 4.1.

Pirmās grupas datu atspoguļojums  
(vecums, svars, MAR un aortas oklūzijas laiks, laktātu līmenis asins paraugos)

Nr.	Vecums (mēn.)	Svars (kg)	Diagnoze	MAR (min)	Aorta oklūzija (min)	Laktāti artērijā oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti koronārai sīnuss oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti artērijā oklūzijas beigas (mmol/l)	Laktāti koronārais sīnuss oklūzijas beigas (mmol/l)
1	10	8	VSD	84	34	2,1	2,6	2,7	3,6
2	9	8,2	FT	179	86	0,7	4	1,6	2,3
3	10	7,8	FT	125	66	2,1	2,4	2,2	9
4	8	6,2	VSD	185	88	1,3	4,3	1,6	3,2
5	12	10	VSD	123	69	1,7	1,9	1,6	10,2
6	12	6,6	FT	100	53	1,5	1,6	2,7	4,6
7	12	8,5	AVSD	226	165	1,4	3,3	2,1	5,6
8	7	6,9	VSD	77	41	1,5	1,9	2,3	3,4
9	10	7,6	VSD	135	78	1,6	1,8	1,4	1,6
10	36	15	AVSD	135	98	1,1	1,2	1,3	8,3
11	7	4	VSD	161	81	1,4	1,2	1,2	2,2
12	4	5,6	VSD	143	84	1,2	1,3	1,7	5
13	7	6,6	VSD	120	65	1,8	2,1	2,3	10,7
14	9	4,6	VSD	116	53	0,9	1,1	1,5	7,6
15	7	8	FT	239	122	2,1	1,8	3,6	7,2
16	10	6,7	VSD	122	64	1,9	5,1	1,9	7,3
17	12	4,6	AVSD	167	115	1,7	2,6	1,8	7,2
18	8	9	AVSD	201	122	2,3	2,9	1,3	3,1
19	12	10	VSD	119	75	1,4	3,1	2	4,9
20	16	7,5	VSD	130	86	1,1	3,1	1,3	7,1
21	7	7,4	VSD	192	78	1,6	3,3	2,3	7,1
22	12	8,8	VSD	88	38	1,5	2	1	2,8
23	12	8,9	VSD	113	63	0,9	1,3	2	6,1

#### 4.1.tabulas turpinājums

Nr.	Vecums (mēn.)	Svars (kg)	Diagnoze	MAR (min)	Aortas oklūzija (min)	Laktāti artērijā oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti koronārais sīnuss oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti artērijā oklūzijas beigas (mmol/l)	Laktāti koronārais sīnuss oklūzijas beigas (mmol/l)
24	12	6,9	AVSD	149	92	1,8	5	1,8	5,4
25	72	22	VSD	80	47	1,9	1,7	1,6	3,4
26	20	8,7	AVSD	210	150	1,4	1,3	2,7	3,9
27	18	8,5	VSD	134	77	3,5	3,1	4,5	6,4
28	18	8,5	VSD	150	88	1,1	4,3	1,5	5,4
29	168	66	Ao stenoze	207	159	1,4	1,2	2,6	9,2
30	36	12	VSD	92	62	1,5	1,4	1,4	5,9
31	10	4,7	ASD	80	28	1,4	1,2	1	4,4
32	5	3,7	VSD	168	110	1,6	2,2	2,7	5,5
33	10	4	VSD	114	55	0,9	1,4	1	4
34	6	7,2	VSD	106	62	1,3	1,6	1,3	5
35	8	6,6	FT	200	115	1,1	1,4	1,3	5,8
36	4	5,9	AVSD	213	140	1,9	2,5	1,6	2
37	11	9,1	VSD	113	76	2,1	1,9	1,5	4,8
38	7	6,3	VSD	92	53	1,5	1,8	1,9	6,3
39	10	6,5	FT	129	71	2,3	2	2,2	4,6
40	9	7,7	VSD	120	70	1,1	1,2	3	7,4
41	36	16	AVSD	178	122	1,9	1,8	2,1	4,3
42	6	6,3	VSD	147	79	1,3	1,1	1,3	2,8
43	13	9,2	VSD	79	43	3,2	3	2,5	5,8
44	11	8,5	VSD	149	86	2,4	4,5	1,9	5,9
45	11	6,2	AVSD	246	163	4	3,1	4	4,5
46	17	6,8	AVSD	258	176	0,8	3,1	1,3	4,3
47	182	45	FT	221	159	1,9	1,4	3,6	4,7
48	7	8,6	VSD	115	70	2,7	2,6	2,1	3,1

#### 4.1.tabulas nobeigums

Nr.	Vecums (mēn.)	Svars (kg)	Diagnoze	MAR (min)	Aorta oklūzija (min)	Laktāti artērijā oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti koronārais sīnuss oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti artērijā oklūzijas beigas (mmol/l)	Laktāti koronārais sīnuss oklūzijas beigas (mmol/l)
49	5	6,4	VSD	109	66	1,2	1,8	2,6	3,8
50	11	7,7	AVSD	215	146	1,2	1,2	1,8	2,8
51	15	9	VSD	119	75	0,8	3,1	1,8	5,7
52	9	8,5	FT	237	117	1,3	2,6	2,7	5,3
53	39	13	VSD	100	50	1,2	2,9	1,7	3,2
54	6	5,6	AVSD	174	116	1,6	4,2	2,2	6,8
55	30	15	AVSD	233	102	1,7	4,9	3,1	6,4
56	12	9	VSD	108	61	1,5	2,6	1,7	4,5
57	11	7,5	VSD	144	86	1,1	2,6	0,9	4
58	12	7,2	VSD	139	59	1,7	1,9	2,2	6,4
59	7	7,7	VSD	111	68	1,4	2,9	0,9	4,2
60	10	7,6	VSD	119	74	1,6	4,8	2	5
61	8	7,5	FT	143	82	1	2,8	1,7	4,8
62	47	13,5	VSD	68	25	1,2	2,3	1,1	3,1
63	31	14	VSD	70	28	1,3	3,1	1,4	4,5
64	7	6	VSD	69	39	2,3	2,7	1,7	5,1
65	8	5,7	VSD	125	73	1,5	4,6	1,3	7,3
66	7	5,8	VSD	140	89	1,6	4,7	2,7	5,8
67	11	6,5	AVSD	154	100	1,7	2,2	2,2	4,8
68	14	8,4	VSD	129	73	1,4	1,5	2,6	5,3
69	6	5	VSD	116	55	2,4	3,9	2,7	8,8
70	9	6,6	VSD	100	70	1,8	4,1	4,1	9,1
71	10	8,7	VSD	146	96	1,8	2,9	2,7	5,3
72	5	6,2	DORV	230	186	2,1	2,3	4	8,4
73	11	7,9	FT	91	67	2,4	3,5	2	4,9
74	14	9,5	VSD	76	41	2	3,9	2,3	5,1
75	14	14,5	VSD	95	63	2,3	4,3	3,5	8,6
76	14	6,5	FT	232	148	1,5	3,4	3,1	6,3
77	9	8,8	FT	230	145	1,1	2,6	3,2	8,5
78	14	8	VSD	70	33	1,1	1,6	3,5	7,4
79	28	12	VSD	59	28	1,7	0,8	0,7	1,7
80	44	12	VSD	106	76	1,7	2,5	1,5	3,5
81	7	8	VSD	94	55	2,1	3,2	5,2	6,8
82	32	12	Daļēji anomāla plaušu vēnu drenāža	137	81	1,1	2	0,8	4,7

Tabula 4.2.

**Pirmās grupas datu atspoguļojums  
(laktātu līmeņa starpība, ehokardioskopiskie dati, Troponīna I līmenis)**

Nr.	Laktātu līmeņa starpība artērijā (mmol/l)	Laktātu līmeņa starpība koronārais sinuss (mmol/l)	EHO FS (%)	EHO EF (%)	Troponīna I līmenis agrīnajā pēcoperācijas periodā (ug/L)	Troponīna I līmenis pēc 12 stundām (ug/L)
1	0,6	1	31	62		
2	0,9	-1,7	39	87		
3	0,1	6,6	32	61		
4	0,3	-1,1	39	72		
5	-0,1	8,3	23	48		
6	1,2	3	33	63		
7	0,7	2,3	27	56		
8	0,8	1,5	42	76		
9	-0,2	-0,2	47	81		
10	0,2	6,9	50	70		
11	-0,2	1	40	74		
12	0,5	3,7	46	80		
13	0,5	8,6	35	70		
14	0,6	6,5	45	80		
15	1,5	5,4	41	72		
16	0	2,2	46	80		
17	0,1	4,6	42	72		
18	-1	0,4	50	68		
19	0,6	1,8	31	60		
20	0,2	4	38	70		
21	0,7	3,8	38	64		
22	-0,5	0,8	38	70		
23	1,1	4,8	36	73		
24	0	0,4	49	65		
25	-0,3	1,7	37	68		
26	1,3	2,6	28	56		
27	1	3,3	48	76		
28	0,4	1,1	41	80		
29	1,2	8	46	87		
30	-0,1	4,5	37	68		

#### 4.2.tabulas turpinājums

Nr.	Laktātu līmeņa starpība artērijā (mmol/l)	Laktātu līmeņa starpība koronārais sīnuss (mmol/l)	EHO FS (%)	EHO EF (%)	Troponīna I līmenis agrīnajā pēcoperācijas periodā (ug/L)	Troponīna I līmenis pēc 12 stundām (ug/L)
31	-0,4	3,2	39	74		
32	1,3	3,3	44	65		
33	0,1	2,6	46	79		
34	0	3,4	30	59		
35	0,2	4,4	41	65		
36	-0,3	-0,5	35	60		
37	-0,6	2,9	32	64		
38	0,4	4,5	33	63		
39	-0,1	2,6	35	67		
40	1,9	6,2	35	65		
41	0,3	2,5	50	82		
42	0	1,7	32	64		
43	-0,7	2,8	40	73		
44	-0,3	1,4	40	73		
45	0	1,4	43	73		
46	0,5	1,2	28	56		
47	1,7	3,3	41	73		
48	-0,6	0,5	48	75		
49	1,4	2	35	65		



#### 4.2.tabulas nobeigums

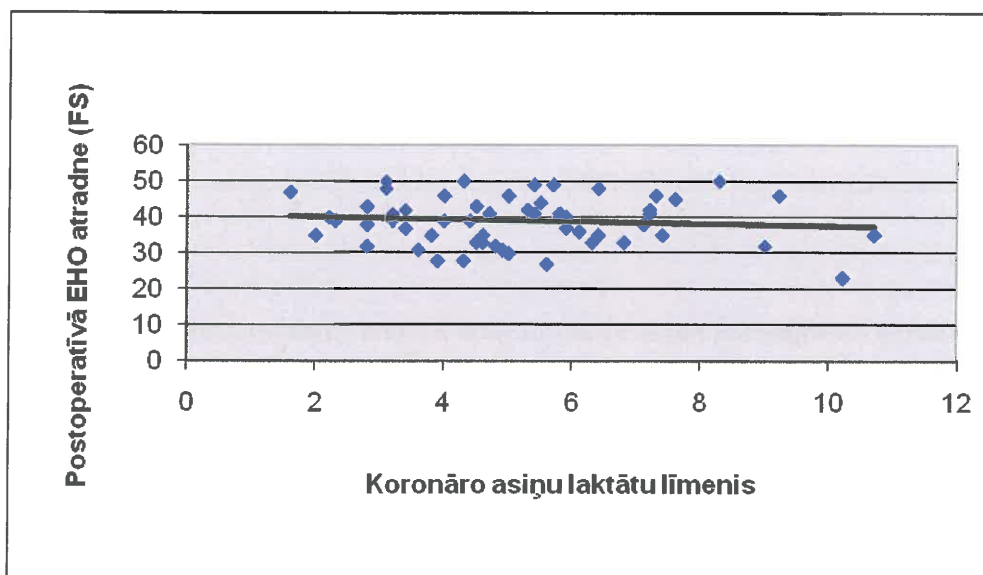
Nr.	Laktātu līmeņa starpība artērijā (mmol/l)	Laktātu līmeņa starpība koronārais sīnuss (mmol/l)	EHO FS (%)	EHO EF (%)	Troponīna I līmenis agrīnajā pēcoperācijas periodā (ug/L)	Troponīna I līmenis pēc 12 stundām (ug/L)
50	0,6	1,6	43	73		
51	1	2,6	49	83		
52	1,4	2,7	42	76		
53	0,5	0,3	41	73		
54	0,8	2,6	33	63		
55	1,4	1,5	35	68		
56	0,2	1,9	33	68		
57	-0,2	1,4	39	69		
58	0,2	4,5	42	76		
59	-0,5	1,3	40	65		
60	0,4	0,2	40	65		
61	0,7	2	42	70		
62	-0,1	0,8	44	72		
63	0,1	1,4	35	65		
64	-0,6	2,4	43	77		
65	-0,2	2,7	29	58	6,05	3,16
66	1,1	1,1	44	75	10,45	6,06
67	0,5	2,6	48	76	8,76	2,97
68	1,2	3,8	35	66	6,45	2,79
69	0,3	4,9	31	61	10,35	3,81
70	2,3	5	30	60	10,17	4,17
71	0,9	2,4	44	77	14,41	5,51
72	1,9	6,1	37	68	28,46	8,09
73	-0,4	1,4	42	60	15,86	5,09
74	0,3	1,2	39	76	5,35	1,63
75	1,2	4,6	38	73	6,48	2,94
76	1,6	2,9	48	80	18,21	7,15
77	2,1	5,9	51	83	14,03	6,19
78	2,4	6,8	37	70	2,08	1,99
79	-1	0,9	34	74	3,42	1,11
80	-0,2	1	39	74	5,43	1,51
81	3,1	3,4	53	76	7,2	2,23
82	-0,3	2,7	34	64	9,35	2,22

Vidējais pacientu vecums  $18 \pm 28$  (mediāna 10; 75.percentīla 13,5) mēneši, svars  $9,4 \pm 8,9$  (mediāna 7,7; 75.percentīla 8,95) kilogrami, mākslīgās asinsrites laiks  $141 \pm 49$  (mediāna 129; 75.percentīla 171) minūtes, aortas oklūzijas laiks  $84 \pm 37$  (mediāna 75; 75.percentīla 99) minūtes (*Tabula 3.1.*).

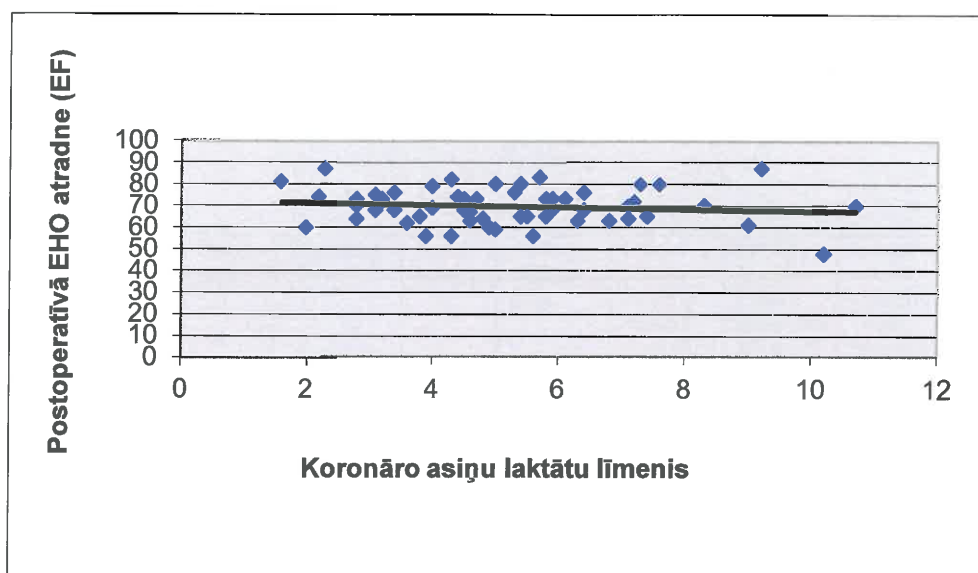
Vidēji grupā laktātu līmenis arteriālajās asinīs palielinājās par  $0,4 \pm 0,7$  (mediāna 0,3) mmol/l, bet koronārā sīnusa asinīs – par  $2,8 \pm 2,1$  mmol/l. Kreisā kambara izsviedes funkcijas ehokardioskopiskie mērījumi agrīnajā pēcoperācijas periodā - FS =  $39 \pm 6$ , EF =  $70 \pm 8$  %.

Troponīna I līmenis agrīnajā pēcoperācijas periodā vidēji grupā bija  $11,2 \pm 6,4$  ug/L, savukārt 12 stundas pēc operācijas - attiecīgi  $4,2 \pm 1,8$  ug/L. Šo analīzi veica tikai 18 pacientiem no asins kardioplēģijas grupas.

Tika novērota vidēji liela korelācija starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izsviedes funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā (4.1.att., 4.2.att.).



4.1.attēls. Korelācija starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izsviedes funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā (FS) pirmajā grupā



**4.2.attēls. Korelācija starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izviedes funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā (EF) pirmajā grupā**

#### **4.1.2. Otrās grupas analīze**

Otrajā grupā tika analizēti dati no 18 pacientu iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijām. Visa informācija par pacientu vecumu, svaru, MAR un aortas oklūzijas laiku, laktātu līmeni artērijā un koronārā sīnusa asins paraugos, to līmeņa izmaiņām, kā arī ehokardioskopiskiem datiem par sirds izviedes funkciju un troponīna līmeņa izmaiņām agrīnajā un vēlīnajā pēcoperācijas periodā atspoguļoti tabulā 4.3.un tabulā 4.4.

Tabula 4.3.

**Otrās grupas datu atspoguļojums**  
(vecums, svars, MAR un aortas oklūzijas laiks, laktātu līmenis asins paraugos)

Nr.	Vecums (mēn.)	Svars (kg)	Diagnoze	MAR (min.)	Aorta oklūzija (min.)	Laktāti artērijā oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti koronārais sīnuss oklūzijas sākums (mmol/l)	Laktāti artērijā oklūzijas beigas (mmol/l)	Laktāti koronārais sīnuss oklūzijas beigas (mmol/l)
1	12	44	ASD	80	40	1,4	1,3	2,1	2,2
2	168	90	ASD	42	11	1,8	1	2	1,1
3	12	9,5	VSD	89	36	1,5	0,5	2,3	2,4
4	24	10	ASD	39	10	1,7	1,7	1,1	1,1
5	24	12	ASD	55	19	0,9	1,2	0,9	0,7
6	12	9,5	ASD	106	63	1,4	1,3	1	1,5
7	132	22	PA, VSD, PDA	250	160	1,9	1,5	2,6	1,8
8	60	22	ASD	55	16	3	1,6	2,1	2,2
9	8	5,9	FT	217	117	0,9	0,5	0,9	0,4
10	10	6	VSD	116	73	1,3	0,4	1,4	2,3
11	9	9	FT	220	115	1	0,3	0,9	0,7
12	24	12	ASD	49	16	1	0,6	1,1	0,5
13	84	26	ASD	48	21	0,6	0,7	0,5	0,6
14	24	13	ASD	66	14	0,9	1,1	1,1	1,1
15	163	31	VSD	75	45	2	1,2	2,4	2,1
16	16	9	ASD	77	27	1,9	1,2	2,2	2,4
17	91	18	ASD	61	22	2,3	2,2	2,6	2,6
18	41	15	ASD	56	23	0,6	0,6	0,8	0,8

Tabula 4.4.

**Otrās grupas datu atspoguļojums**  
**(laktātu līmeņa starpība, ehokardioskopiskie dati, Troponīna I līmenis)**

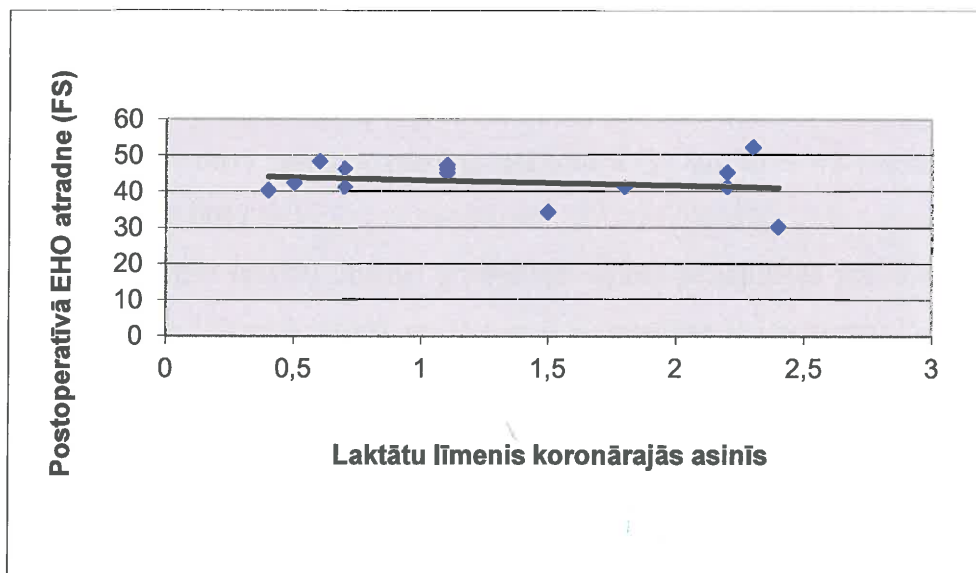
Nr.	Laktātu līmeņa starpība artērijā (mmol/l)	Laktātu līmeņa starpība koronārais sinuss (mmol/l)	EHO FS (%)	EHO EF (%)	Troponīna I līmenis agrīnajā pēcoperācijas periodā (ug/L)	Troponīna I līmenis pēc 12 stundām (ug/L)
1	0,6	0,9	45	90		
2	0,2	0,1	46	74		
3	0,8	1,9	30	60		
4	-0,6	-0,6	47	80		
5	0	-0,5	41	70		
6	-0,4	0,2	34	65		
7	1,7	0,3	41	78		
8	-0,9	0,6	41	71		
9	0	-0,1	40	76		
10	0,1	1,9	52	75		
11	-0,1	0,4	46	80		
12	0,1	-0,1	42	70		
13	-0,1	-0,1	48	74		
14	0,2	0	45	65		
15	0,4	0,9	30	60		
16	0,3	1,2	47	80	4,13	1,69
17	0,3	0,4	36	70	4,66	1,65
18	0,2	0,2	48	80	4,88	1,55

Otrajā grupā vidējais pacientu vecums  $50 \pm 53$  (mediāna 24; 75.percentīla 78) mēneši, svars  $20 \pm 19$  (mediāna 12,5; 75.percentīla 22) kilogrami, mākslīgās asinsrites laiks  $95 \pm 64$  (mediāna 71; 75.percentīla 102) minūtes, aortas oklūzijas laiks  $46 \pm 42$  (mediāna 25; 75.percentīla 59) minūtes (*Tabula 3.2.*).

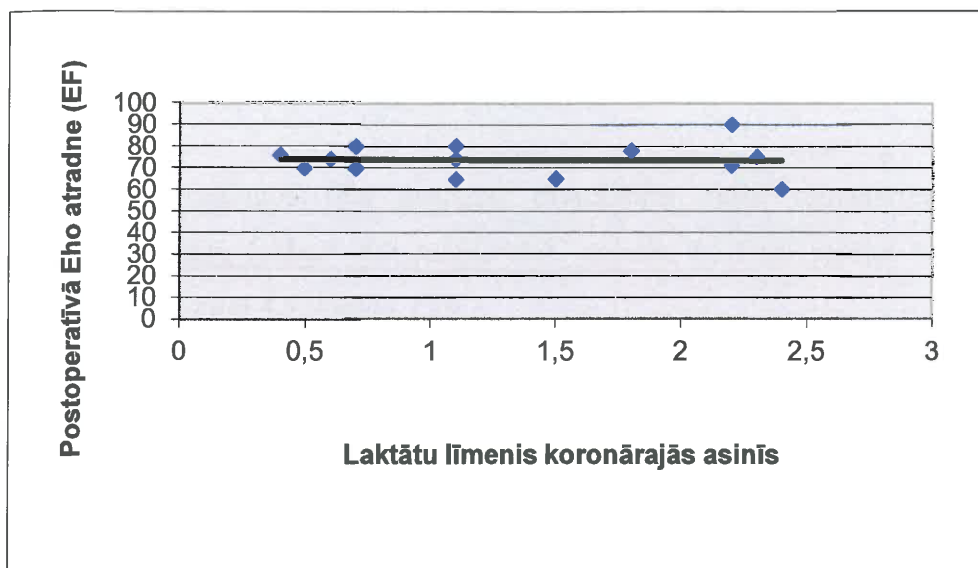
Vidēji grupā laktātu līmenis arteriālajās asinīs palielinājās par  $0,2 \pm 0,5$  (mediāna 0,15) mmol/l, bet koronārā sīnusa asinīs – par  $0,4 \pm 0,7$  mmol/l (mediāna 0,25) mmol/l. Kreisā kambara izsviedes funkcijas ehokardioskopiskie mērījumi agrīnajā pēcoperācijas periodā - FS =  $42 \pm 6$ , EF =  $73 \pm 8$  %.

Troponīna I līmenis agrīnajā pēcoperācijas periodā vidēji grupā bija  $4,6 \pm 0,3$  ug/L, savukārt 12 stundas pēc operācijas - attiecīgi  $1,6 \pm 0,06$  ug/L. Šo analīzi veica tikai 18 pacientiem no asins kardioplēģijas grupas. Tas gan tika ņemts tikai trim pacientiem šajā grupā, kas ir diezgan maz, lai varētu adekvāti spriest par rezultātiem.

Novēroja arī vidēji lielu korelāciju starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izsviedes funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā (*4.3.att., 4.4.att.*).



**4.3.attēls.** Korelācija starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izsviedes funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā (FS) otrajā grupā



**4.4.attēls. Korelācija starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izsviedes funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā (EF) otrajā grupā**

#### 4.1.3. Abu grupu salīdzināšana

Vidējais vecums  $18 \pm 28$  (mediāna 10) un  $50 \pm 53$  (mediāna 24) mēneši ( $z=3,59$ ,  $p<0,001$ ); svars  $9,4 \pm 8,9$  (mediāna 7,7) un  $20 \pm 19$  (mediāna 12,5) kg ( $z=4,1$ ,  $p<0,001$ ); mākslīgās asinsrites laiks  $141 \pm 49$  un  $95 \pm 64$  (mediāna 70,5) minūtes ( $z=3,84$ ,  $p<0,001$ ); aortas oklūzijas laiks  $84 \pm 37$  un  $46 \pm 42$  (mediāna 25) minūtes ( $z=3,95$ ,  $p<0,001$ ).

Vidējais laktātu līmenis arteriālajās asinīs palielinājās par  $0,4 \pm 0,7$  (mediāna 0,3) mmol/l pirmajā grupā un  $0,2 \pm 0,5$  (mediāna 0,15) mmol/l otrajā ( $z=1,45$ ,  $p=0,1283$ ), savukārt koronārā sīnusa asinīs attiecīgi  $2,8 \pm 2,1$  mmol/l un  $0,4 \pm 0,7$  (mediāna 0,25) mmol/l ( $z=5,13$ ,  $p<0,0001$ ). Sirds kreisā kambara izsviedes funkcijas ehokardioskopiskie mērījumi agrīnajā pēcoperācijas periodā – FS =  $39 \pm 6$  un  $42 \pm 6$  ( $z=1,82$ ,  $p=0,0511$ ); EF =  $70 \pm 8$  % un  $73 \pm 8$  % ( $z=1,56$ ,  $p=0,0747$ ).

Vidējā troponīna I līmeņa ziņā tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība abās grupās gan agrīnajā pēcoperācijas periodā –  $11,2 \pm 6,4$  un  $4,6 \pm 0,3$  ( $p<0,0001$ ) ug/L, gan arī 12 stundas pēc operācijas - attiecīgi  $4,2 \pm 1,8$  un  $1,6 \pm 0,06$  ( $p<0,0001$ ).

Abās grupās novēroja līdzīgu korelāciju starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izsviedes funkciju agrīnajā pēcoperācijas periodā (4.1.att., 4.2.att., 4.3.att., 4.4.att.).

## 4.2. Sirds vainagartēriju biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības

### 4.2.1. Biomehānisko īpašību analīze

Ekspērimētos tika analizēti divpadsmit sirds vainagartēriju paraugi no jaundzimušajiem (*tabula 4.5., tabula 4.6., tabula 4.7.*) un septiņi no pieaugušajiem (*tabula 4.8., tabula 4.9., tabula 4.10.*).

Tabula 4.5.

Ekspērimēntālie dati par sirds vainagartēriju biomehāniskajām īpašībām jaundzimušajiem (spriegums)

Nr. Eksp.	$\sigma$ (kPa) (60 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (80 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (100 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (120 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (220 mmHg)
1	52,8	73,06	94,55	117,67	189,43
2	56,17	76,84	97,4	116,9	221,8
3	50,78	72,84	93,76	115,99	234,97
4	52,47	59,54	76,23	96,43	182,56
5	48,89	68,34	87,47	107,22	206,67
6	36,76	57,82	86,34	99,56	149,81
7	34,46	48,54	63,54	79,42	167,78
8	61,96	84,72	108,26	131,44	251,56
9	38,77	53,5	68,97	84,53	170,79
10	56,32	86,46	102,34	125,67	244,15

Tabula 4.6.

Ekspērimēntālie dati par sirds vainagartēriju biomehāniskajām īpašībām jaundzimušajiem (deformācija)

Nr. Eksp.	$\epsilon$ (60 mmHg)	$\epsilon$ (80 mmHg)	$\epsilon$ (100 mmHg)	$\epsilon$ (120 mmHg)	$\epsilon$ (220 mmHg)
1	0,2035	0,224	0,244	0,265	0,386
2	0,225	0,241	0,256	0,272	0,402
3	0,33	0,36	0,382	0,401	0,495
4	0,224	0,2338	0,246	0,259	0,367
5	0,364	0,384	0,398	0,412	0,448
6	0,382	0,411	0,428	0,434	0,522
7	0,37	0,396	0,412	0,424	0,567
8	0,27	0,29	0,312	0,324	0,46
9	0,293	0,317	0,336	0,3503	0,417
10	0,382	0,414	0,428	0,44	0,502



**Tabula 4.7.**

**Eksperimentālie dati par sirds vainagartēriju biomehāniskajām īpašībām  
jaundzimušajiem  
(elastības modulis)**

Nr. Eksp.	E (kPa) (60- 80)mmHg	E (kPa) (80- 100)mmHg	E (kPa) (100- 120)mmHg
1	988,293	1074,5	1100,952
2	1291,875	1370,666	1218,75
3	735,333	950,909	1170
4	721,429	1368,032	1553,846
5	972,5	1366,428	1410,714
6	726,206	1677,647	2203,333
7	541,538	937,5	1323,333
8	1138	1070	1931,667
9	613,75	814,211	1088,112
10	941,875	1134,285	1944,167

**Tabula 4.8.**

**Eksperimentālie dati par sirds vainagartēriju biomehāniskajām īpašībām pieaugušajiem  
(spriegums)**

Nr. Eksp.	$\sigma$ (kPa) (60 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (80 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (100 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (120 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (220 mmHg)
1	21,15	28,81	36,76	45,84	87,84
2	36,87	49,74	62,7	67,53	143,54
3	20,23	27,90	31,64	48,42	98,36
4	28,04	38,62	49,34	60,14	116,48
5	23,124	30,72	38,86	47,72	89,26
6	34,57	47,9	61,89	69,86	123,58
7	31	40,44	51,13	61,98	118,24

**Tabula 4.9.**

**Eksperimentālie dati par sirds vainagartēriju biomehāniskajām īpašībām pieaugušajiem (deformācija)**

Nr. Eksp.	$\epsilon$ (60 mmHg)	$\epsilon$ (80 mmHg)	$\epsilon$ (100 mmHg)	$\epsilon$ (120 mmHg)	$\epsilon$ (220 mmHg)
1	0,164	0,176	0,188	0,2	0,238
2	0,138	0,158	0,174	0,188	0,206
3	0,173	0,21	0,233	0,241	0,251
4	0,128	0,162	0,162	0,177	0,191
5	0,172	0,183	0,194	0,206	0,214
6	0,093	0,101	0,12	0,137	0,187
7	0,134	0,12	0,131	0,142	0,155

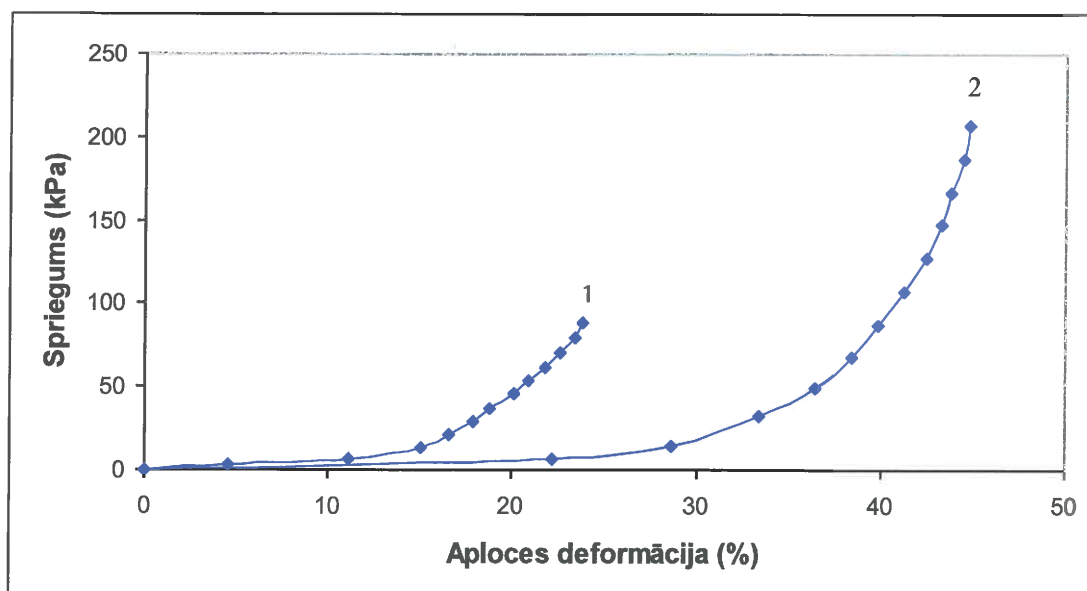
**Tabula 4.10.**

**Eksperimentālie dati par sirds vainagartēriju biomehāniskajām īpašībām pieaugušajiem (elastības modulis)**

Nr. Eksp.	E (kPa) (60-80)mmHg	E (kPa) (80-100)mmHg	E (kPa) (100-120)mmHg
1	638,333	662,5	756,666
2	643,5	810,021	932,143
3	607,848	885,818	894,091
4	506,842	666,517	694,358
5	690,545	740,02	738,333
6	598,76	736,316	774,765
7	804,13	971,818	986,364

Tabulās 4.5., 4.6., 4.7 ir iekļauti dati no 10 biomehāniskajiem eksperimentiem, jo divi koronāro artēriju paraugi pēc to pakļaušanas infūzijas spiediena ietekmei tika izmantoti galvenokārt morfoloģisko datu iegūšanai.

Eksperimentu rezultātā novēroja, ka sakarība jaundzimušajiem starp spiedienu un deformāciju, kā arī starp spriegumu un deformāciju ir nelineāra. Tāpat bija liela atšķirība elastības moduļa ziņā starp nenobriedušu un nobriedušu koronāro artēriju (4.5.att.).



#### 4.5.attēls. Sakarība starp spiedienu un deformāciju

1- pieaugušais, 2- jaundzimušais

Tika konstatēts straujš jaundzimušo sirds vainagartērijas sienas deformācijas pieaugums līdz iekšējais spiediens sasniedza 80 – 100 mmHg (10.66 – 13.33 kPa), savukārt spriegums palielinājās pakāpeniski. Tiklīdz tas pārsniedza 100 mmHg (13,33kPa), deformācija pieauga daudz lēnāk, bet spriegums un elastības modulis sāka strauji palielināties.

Jaundzimušo sirds vainagartērijas sienas deformācija pie iekšējā spiediena 80 mmHg (10,66 kPa) sasniedz  $32,7 \pm 6,59\%$ , kas ir vairāk kā divas reizes lielāka, salīdzinot ar pieaugušo –  $15,86 \pm 1,45\%$  ( $z=3.416$ ,  $p<0.001$ ). Savukārt spriegums jaundzimušo sirds vainagartērijā pie šāda spiediena ir  $68,17 \pm 10,65$  kPa un strauji pieaug, turpinot palielināt iekšējo spiedienu (*tabula 4.11., tabula 4.12.*).

**Tabula 4.11.**

**Deformācija jaundzimušo un pieaugušo koronārajās artērijām pie dažāda iekšējā spiediena**

	$\epsilon$ (%) (60 mmHg)	$\epsilon$ (%) (80 mmHg)	$\epsilon$ (%) (100 mmHg)	$\epsilon$ (%) (120 mmHg)	$\epsilon$ (%) (220 mmHg)
<b>Jaundzimušie</b>	30,44 ± 6,13	32,71 ± 6,59	34,42 ± 6,54	35,82 ± 6,41	45,66 ± 6,47
<b>Pieaugušie</b>	14,31 ± 1,52	15,86 ± 1,45	17,16 ± 1,5	18,44 ± 1,51	20,59 ± 2,27

**Tabula 4.12.**

**Spriegums jaundzimušo un pieaugušo koronārajās artērijām pie dažāda iekšējā spiediena**

	$\sigma$ (kPa) (60 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (80 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (100 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (120 mmHg)	$\sigma$ (kPa) (220 mmHg)
<b>Jaundzimušie</b>	48,94 ± 7,37	68,17 ± 10,65	87,89 ± 11,34	107,48 ± 15,05	201,95 ± 35,17
<b>Pieaugušie</b>	27,85 ± 4,43	37,73 ± 5,77	47,48 ± 7,04	53,36 ± 8,03	111,07 ± 18,02

Brīdī, kad iekšējais spiediens ir 120 mmHg (15,99kPa), spriegums ir sasniedzis  $107,48 \pm 15,05$  kPa nenobriedušajā koronārajā artērijā, un tas ir vairāk kā divas reizes lielāks, salīdzinot ar pieaugušo –  $53,36 \pm 8,03$  kPa ( $z=3.416$ ,  $p<0.001$ ).

Jaundzimušo sirds vainagartērijas sienīgas stingums sāk strauji pieaugt brīdī, kad iekšējais spiediens pārsniedz 80 mmHg (10,66kPa) (tabula 4.13.).

**Tabula 4.13.**

**Elastības modulis jaundzimušo un pieaugušo sirds vainagartērijās, tās pakļaujot iekšējam spiedienam**

	<b>E (kPa)</b> (60-80)mmHg	<b>E (kPa)</b> (80-100)mmHg	<b>E (kPa)</b> (100-120)mmHg
<b>Jaundzimušie</b>	867,08 ± 199,43	1176,42 ± 215,42	1494,49 ± 331,01
<b>Pieaugušie</b>	641,42 ± 36,14	781,8 ± 103,66	825,25 ± 108,64

Elastības modulis jaundzimušo koronārās artērijas sienā ir  $867,08 \pm 199,43$  kPa pie iekšējā spiediena 80 mmHg (10,66kPa) (*tabula 4.13.*), bet tiklīdz tas sasniedz 100 - 120 mmHg (13,33-15,99 kPa) –  $1176,42 \pm 215,42$  kPa. Pieaugušo gadījumā tas ir  $781,8 \pm 103,66$  kPa, kas ir gandrīz divas reizes mazāks ( $z=3.025$ ,  $p<0.001$ ). Iekšējam spiedienam palielinoties no 60 mmHg līdz 120 mmHg, elastības modulis nobriedušai sirds vainagartērijai pieaug tikai no  $641,42 \pm 36,14$  līdz  $781,8 \pm 103,66$  kPa, salīdzinot ar nenobriedušu, kam novēro strauju palielināšanos - no  $867,08 \pm 199,43$  līdz  $1494,49 \pm 331,01$  kPa ( $z=2.06$ ,  $p<0.05$ ) (*tabula 4.13.*). Tas varētu liecināt par iespējamu jaundzimušo sirds vainagartērijas bojājumu, iekšējam spiedienam sasniedzot 100 – 120 mmHg (13,33-15,99 kPa).

#### 4.2.2. Morfoloģisko īpašību analīze

Histoloģiski izmeklējot jaundzimušā sirds vainagartērijas, kas bija pakļauta infūzijas spiediena 120 mmHg ietekmei, tika konstatēta difūza sienas sabiezināšanās, iekšējās elastīgās membrānas daļējs vai pilnīgs pārrāvums, kā arī ultrastruktūras dažādu komponentu pārdale pa slāņiem, salīdzinot ar pieaugušo, kur novēroja tikai nelielas pārmaiņas.

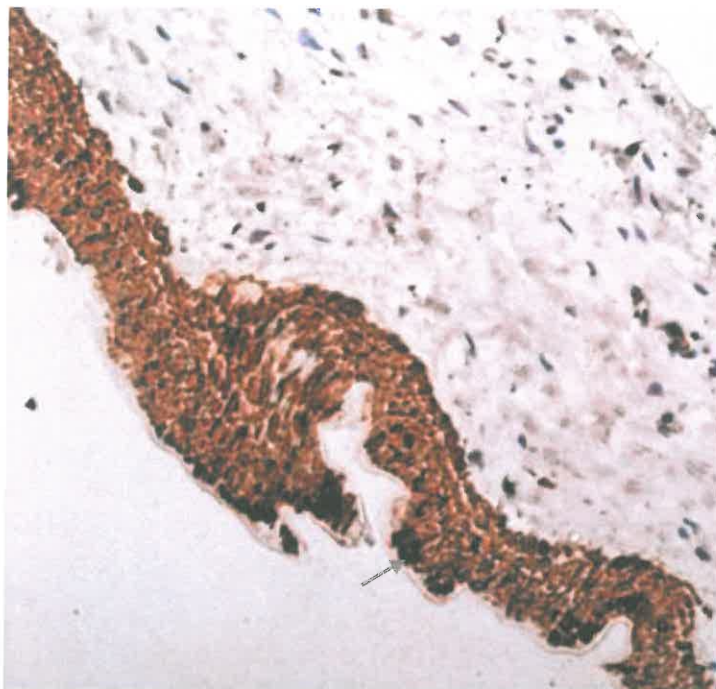
Pie šāda spiediena, analizējot histoķīmiski asinsvada sienas kontraktīlos elementus, novēroja, ka koronārās artērijas vidējā slānī attīstījusies tūska, ir izjaukta miocītu struktūra un bojāti adventīcijas slāņa *vasa vasorum*. Izmaiņas nenobriedušajā sirds vainagartērijā, saistītas ar vidējā slāņa sabiezēšanu, pakļaujot to 120 mmHg spiediena ietekmei, redzamas 4.7. un 4.10.attēlos.

Jaundzimušajiem spiediena ietekmē gludie miocīti bija zaudējuši savu kompaktnumu un cirkulāro sakārtojumu, veidojot nekārtīgi izkaisītas grupas (4.6.att.,4.7.att.). Būtiski, ka šīs vidējā slāņa sabiezēšanas, kas izveidojusies saistībā ar tūsku un miocītu slāņa bojājumu, rezultātā tās kopējais izmērs kļuva līdzīgs pieaugušo sirds vainagartērijai (4.8.att.).

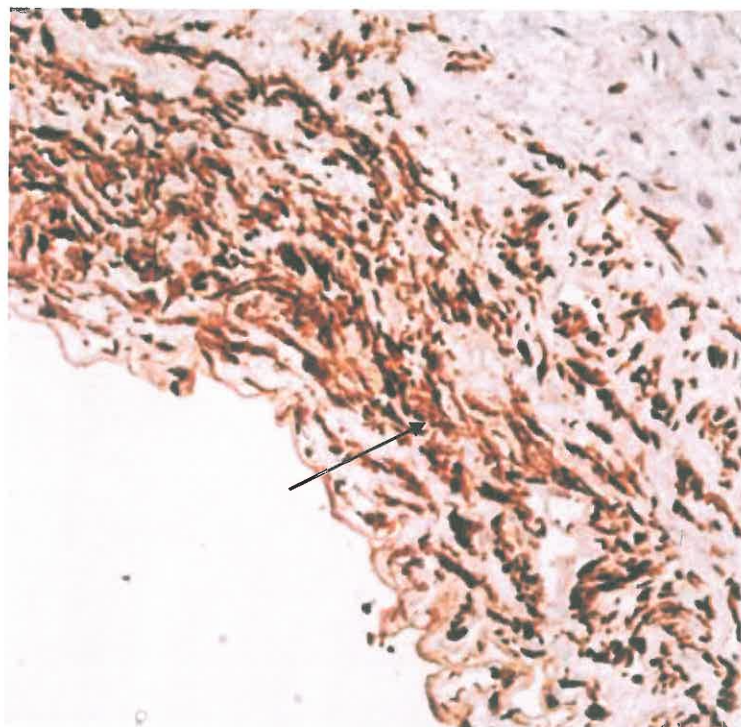
Pārmaiņas šūnu komponentu sakārtojumā asinsvada vidējā un adventīcija slānī arī bija redzamas, veicot imūnhistoķīmisko krāsošanu ar vimentīnu. Antivielas pret šo antigēnu faktiski nenovēroja adventīcija slānī jaundzimušajiem pēc asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam, kas liecina par bojājumu sienīgas ekstracelullārajā matricē un elastīgajos elementos (4.9.att.,4.10.att.). Šādas pārmaiņas pieaugušo gadījumā netika fiksētas (4.11.att.).

Uz robežas starp vidējo un adventīcijas slāni, pēc asinsvada pakļaušanas 100 mmHg spiedienam, nenobriedušajās sirds vainagartērijās novēroja desmīna pozitīvas ar nepareizu, pat zigzagveida sakārtojumu atsevišķas gludo muskuļu šūnas (4.14.att.), kas nebija pieaugušo preparātos.

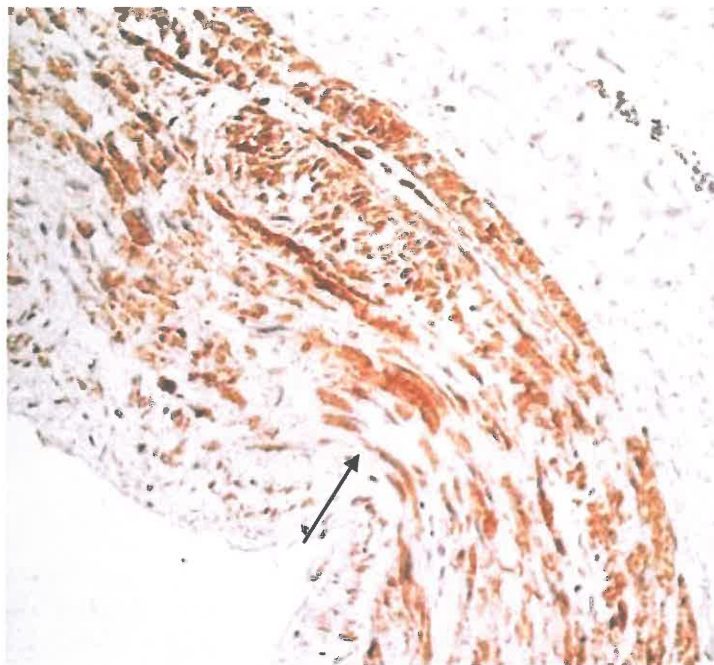
Visbeidzot, bija redzamas CD34-pozitīvas endotēlija šūnas *vasa vasorum* sastāvā sirds vainagartērijas adventīcija slānī jaundzimušajiem pirms asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam (4.12.att.). Pakļaujot asinsvadu 100 mmHg spiedienam, novēroja šo šūnu skaita samazināšanos un ievērojamu mikrovaskulārās ultrastruktūras bojājumu sirds vainagartērijas adventīcijas slānī (4.13.att.).



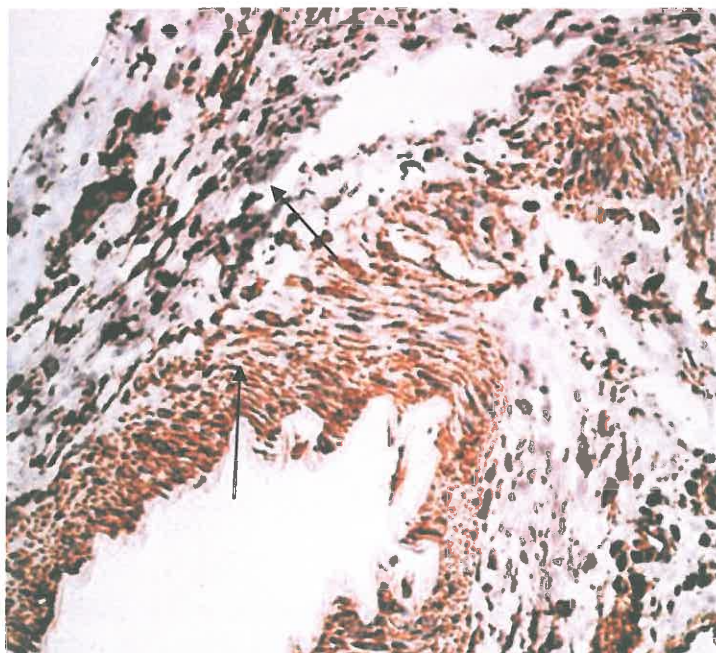
**4.6.attēls. Spēcīga imunohistoķīmiska  $\alpha$ -gludo miocītu aktīna reakcija vidējā slānī jaundzimušajiem pirms asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam. Palielinājums 250 reizes**



**4.7.attēls. Imunohistoķīmiska reakcija ar anti-aktīna antivielām, norādot vidējā slāņa sabiezēšanu un izjauktu miocītu struktūru jaundzimušajiem pēc asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam. Palielinājums 200 reizes**

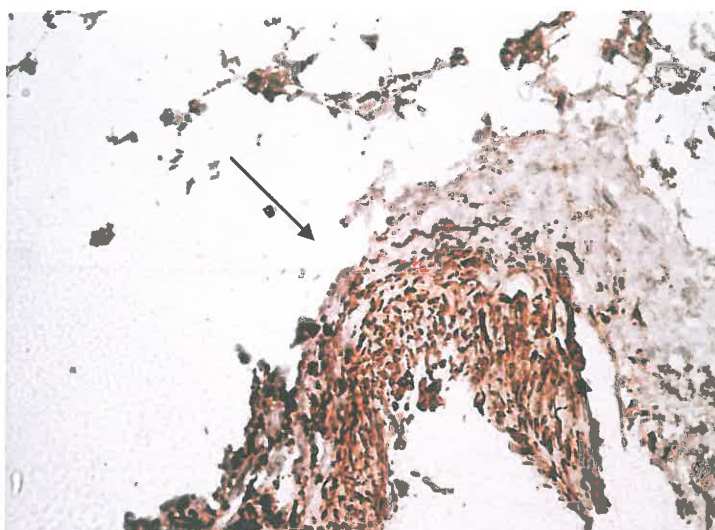


**4.8.attēls. Vidēji izteikta  $\alpha$ -gludo miocītu aktīna imunohīmiska reakcija vidējā slānī pieaugušajiem pēc asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam.  
Palielinājums 200 reizes**

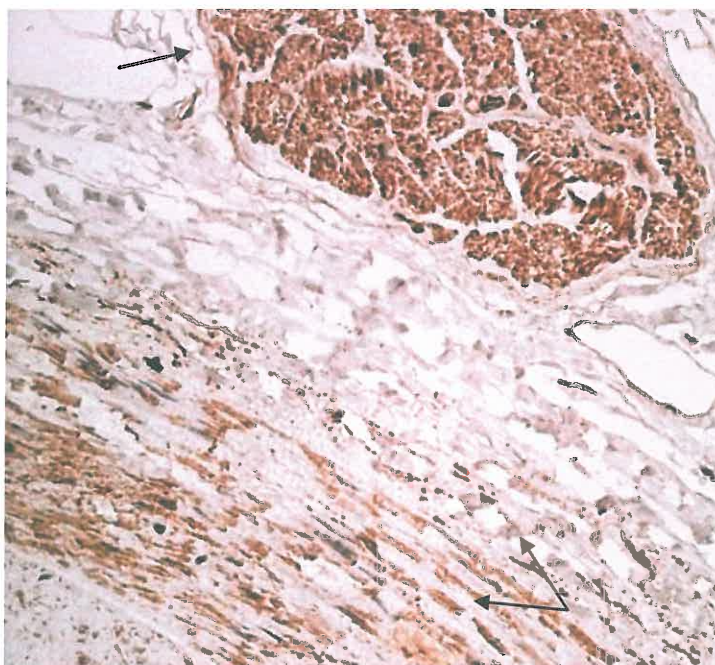


**4.9.attēls. Vidējā slāņā un adventīcijas pozitīva imunohīmiska vimentīna reakcija jaundzimušajiem pirms asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam.  
Palielinājums 250 reizes**

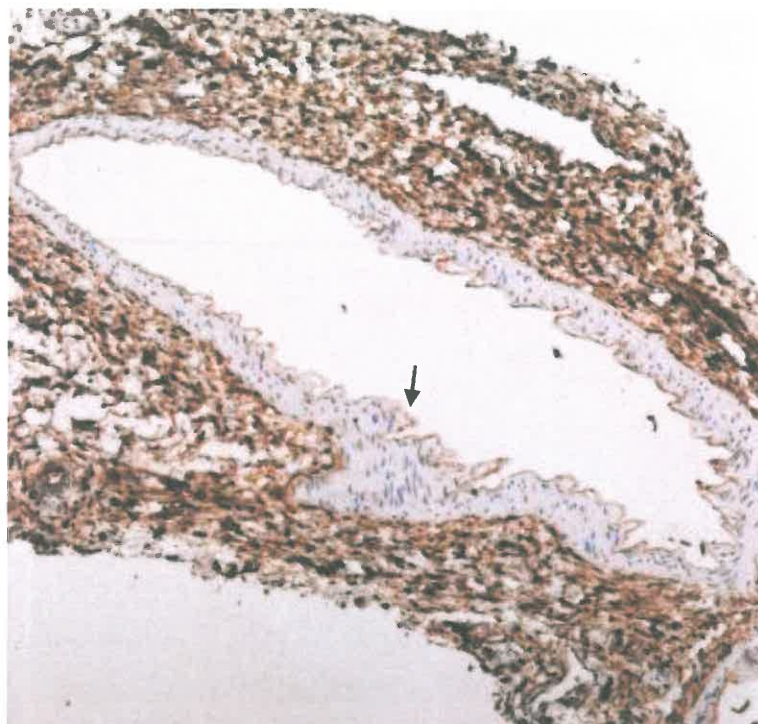




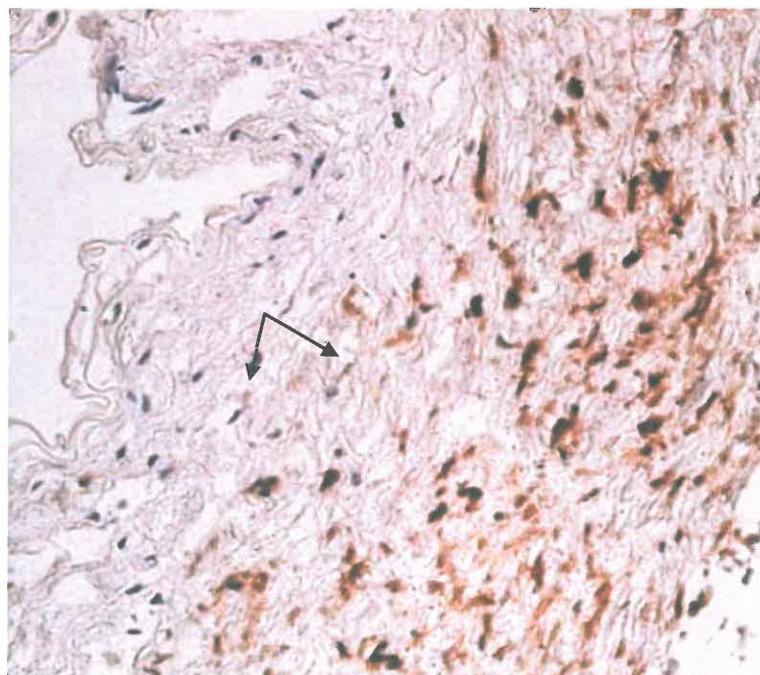
**4.10.attēls. Imunohistoķīmiska reakcija ar anti-vimentīna antivielām, norādot vidējā slāņa sabiezēšanu, izjauktu miocītu struktūru, samazinātu adventīcija slāņa iekrāsošanos un tā atrāvumu jaundzimušajiem pēc asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam.  
Palielinājums 250 reizes**



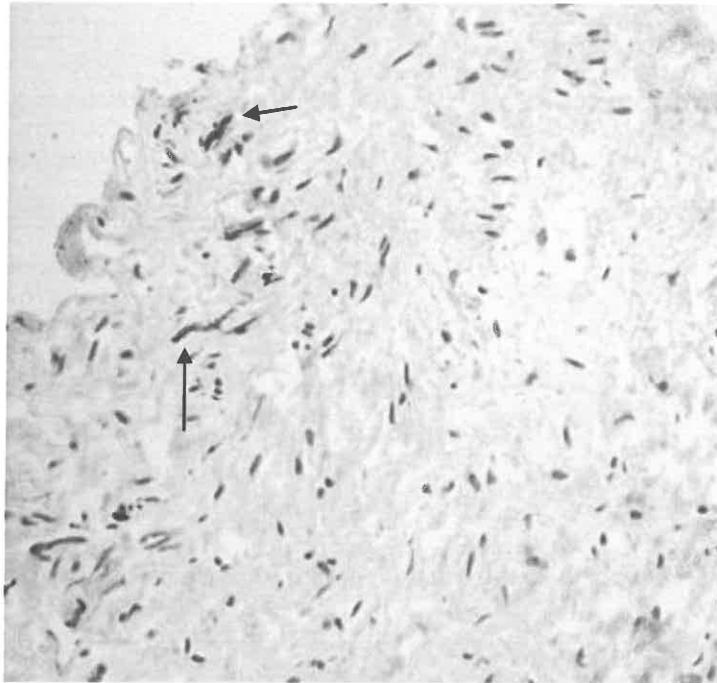
**4.11.attēls. Vāji/vidēji izteikta vimentīna imunohistoķīmiska reakcija vidējā slānī, pozitīva nervu šķiedrā pieaugušajiem pēc asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam.  
Palielinājums 250 reizes**



4.12.attēls. CD34-pozitīvas endotēlija šūnas *vasa vasorum* sastāvā sirds vainagartērijas adventīcija slānī jaundzimušajiem pirms asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam. Palielinājums 100 reizes



4.13.attēls. Imunohistoķīmiska reakcija ar anti-CD3 antivielām, norādot ievērojamu *vasa vasorum* ultrastrukturā bojājumu sirds vainagartērijas adventīcijas slānī jaundzimušajiem pēc asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam. Palielinājums 250 reizes



**4.14.attēls. Dezorganizēti izkaisītas desmīna pozitīvas gludo muskuļu šūnas jaundzimušajiem pēc asinsvada pakļaušanas infūzijas spiedienam. Palielinājums 200 reizes**

### 4.3. Metabolo izmaiņu analīze asins paku sastāvā

Lai spriestu par notikušajām metabolajām pārmaiņām eritrocītu masas pakās un to saistību ar uzglabāšanas ilgumu, tika ņemti asiņu paraugi no eritrocītu masas pakām pirms to pildīšanas MAR aparātā kā primāro pildījumu, uzsākot iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijas (kopā 118). MAR vadīšanai tika izvēlētas pēc iespējas svaigāka eritrocītu masa, un, atkarībā no asins paku uzglabāšanas vecuma, tika izveidotas divas grupas: ≤5 dienas (1.grupa), kopā 69 paraugi, un >5 dienas (2.grupa), kopā 49 paraugi.

Analīžu rezultāti apkopoti tabulā 4.14. un tabulā 4.15.

**Tabula 4.14.**

**Pirmās grupas asins paku metabolo izmaiņu datu atspoguļojums**

Asiņu vecums dienās	pH	Kālijs (mmol/l)	Nātrijs (mmol/l)	Glikoze (mg/dL)	Laktāti (mmol/l)
2	6,9	7,3	131	434	8,2
3	6,8	3,9	144	329	3,3
3	6,8	4,7	143	388	4,9
3	6,8	3,4	135	342	3,9
3	6,6	4,8	142	357	6,5
3	6,8	4,5	145	379	6,7
3	6,7	3,9	144	321	5,8
3	6,7	5,9	141	410	8,8
3	6,8	3,3	141	373	6,2
3	6,8	4,2	140	328	4,2
3	6,83	5,1	142	410	5,5
3	6,8	6,8	133	409	6,4
3	6,8	6,6	135	481	9
4	6,8	3,6	134	281	6,8
4	6,4	6,9	137	372	7,7
4	6,8	5	139	332	7,4
4	6,7	6,7	139	344	8,2
4	6,8	10	128	400	8,2
4	6,8	8	136	465	9,4
5	7,39	1,7	144	71	0,8
5	6,8	2	134	354	8,9
5	6,8	4,9	146	314	7
5	6,8	7,6	134	363	7,9
5	6,8	4,6	136	321	5,6
5	6,7	6,4	139	407	9,6
5	6,7	7,6	129	349	8,7
5	6,8	9,1	135	457	7,7
5	6,5	7,1	136	407	8,6
5	6,6	7,2	142	322	9,6
5	6,8	4,7	141	324	6,8
5	6,6	5,9	143	328	7,4

## 4.14.tabulas turpinājums

Asiņu vecums dienās	pH	Kālijs (mmol/l)	Nātrijs (mmol/l)	Glikoze (mg/dL)	Laktāti (mmol/l)
5	6,8	5,9	143	332	8
5	6,5	9,2	138	345	10,4
5	6,7	5,1	135	262	7,2
5	6,7	7,6	139	340	6,6
5	6,8	5,3	142	327	8
5	6,7	9,1	140	358	7,2
5	6,8	5,5	140	332	7,8
5	6,8	4,7	140	262	6,5
5	6,7	9,2	137	343	8,4
5	6,8	6,6	141	361	9,3
5	6,6	9,6	134	405	7,5
5	6,7	11,8	123	413	9,7
5	6,7	7,2	140	360	6,9
5	6,7	9,1	135	391	9,3
5	6,7	6,7	139	335	7,9
5	6,7	7,3	125	357	5,6
5	6,7	5,5	141	340	8
5	6,8	11,5	134	413	13,1
5	6,7	13,8	132	444	10,6
5	6,7	8,4	135	390	8,4
5	6,7	8,1	136	350	12,1
5	6,7	7,7	139	336	9,4
5	6,6	11,1	135	440	12,4
5	6,7	10,4	133	428	12,7
5	6,8	8,2	139	368	11,3
5	6,7	11,1	134	454	10,3
5	6,6	11,3	133	436	11
5	6,7	13,4	130	454	11,2
5	6,8	12,7	132	443	10
5	6,8	11,6	133	465	9,6
5	6,8	7,6	133	265	7,6
5	6,8	13,7	132	425	10,4
5	6,7	8,5	120	363	7,5
5	6,7	10,4	136	425	11,4
5	6,6	11,3	130	400	11,2
5	6,8	9,6	130	334	9,9
5	6,8	3,2	136	216	5,7
5	6,7	10,8	134	434	11,4

Tabula 4.15.

## Otrās grupas asins paku metabolo izmaiņu datu atspoguļojums

Asiņu vecums dienās	pH	Kālijs (mmol/l)	Nātrijs (mmol/l)	Glikoze (mg/dL)	Laktāti (mmol/l)
6	7,17	2,9	136	131	2,1
6	6,7	8,2	136	355	10,2
6	6,7	8,9	137	369	11,6
6	6,6	6,9	138	352	8,5
6	6,7	6,7	140	392	9,9
6	6,6	9,7	139	360	10,4
6	6,8	5,9	138	309	9,3
6	6,4	7,1	141	356	9,4
6	6,7	7,3	138	345	9,7
6	6,3	10,1	137	377	9,5
6	6,6	10,5	137	405	11
6	6,8	6,5	143	334	8,6
6	6,6	10,4	137	350	11,5
6	6,7	11,3	133	412	9,6
6	6,6	10,2	134	400	10,1
6	6,7	7	141	357	9,1
6	6,6	9,7	137	355	9,3
6	6,6	8,4	137	385	10,1
6	6,7	9,2	134	366	11,1
6	6,6	10	132	365	10,9
6	6,7	7,4	136	341	11,1
6	6,6	11,8	120	345	8,2
6	6,5	10,9	115	348	11,1
6	6,7	12,6	136	411	11,9
6	6,8	11,3	133	438	11,8
6	6,4	11,8	133	433	9,9
6	6,6	10,8	129	315	11,8
7	6,4	10,9	129	333	9,3
7	6,6	13	133	371	10,5
7	6	11,8	137	349	10,4
7	6,4	7,2	141	284	9,4
7	6,4	6,8	142	326	11,3
7	6,4	14,5	128	442	12
7	6,4	8,4	130	263	8,3
7	6,5	13,9	105	354	11,7
7	6	12	134	402	13,4
7	6,4	10,6	128	366	12,3
7	6	14,1	131	463	12
7	6	14,9	132	393	12,3
8	6,8	14,6	130	395	11,3
9	6,8	8,1	134	313	7,1
9	6	16,5	114	394	12,6
9	6,8	5,6	151	312	7,1
10	6,8	8,9	140	432	7,3
12	6,1	11,7	117	314	12
12	6,1	11,7	117	314	12
19	6	19,5	137	280	15
28	6,1	15,9	126	207	15
30	7	3,8	137	105	15

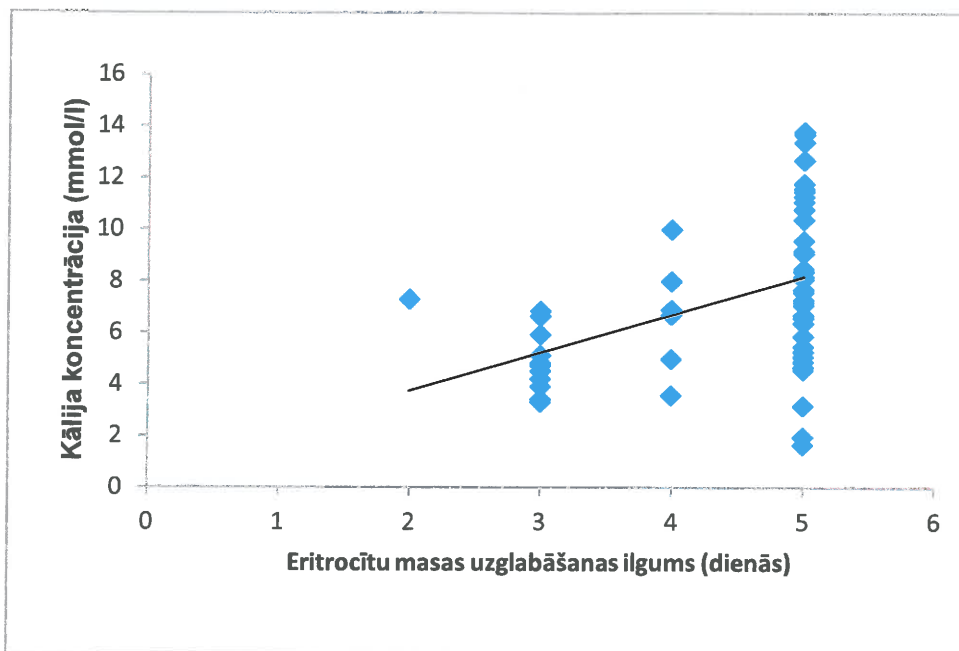
Vidējais eritrocītu uzglabāšanas laiks pirmajā grupā bija  $4 \pm 1$  dienas, bet otrajā grupā  $8 \pm 5$  ( $z=9,233$ ,  $p<0,0001$ ).  $pH = 6,7 \pm 0,1$  pret  $6,5 \pm 0,3$  ( $z=5,02$ ,  $p<0,0001$ ), kālija koncentrācija -  $7,4 \pm 2,9$  pret  $10,2 \pm 3,3$  ( $z=4,28$ ,  $p<0,0001$ ), laktātu koncentrācija -  $7,7 \pm 2,2$  pret  $10,5 \pm 2,2$  ( $z= 5,19$ ,  $p<0,0001$ ), nātrijs koncentrācija -  $136,5 \pm 5,2$  pret  $133,1 \pm 8,3$  ( $z=2,16$ ,  $p<0,05$ ), glikozes koncentrācija -  $366,9 \pm 65,3$  pret  $349,4 \pm 67,7$  ( $z=1,25$ ,  $p=0,1583$ ) (tabula 4.16.).

**Tabula 4.16.**

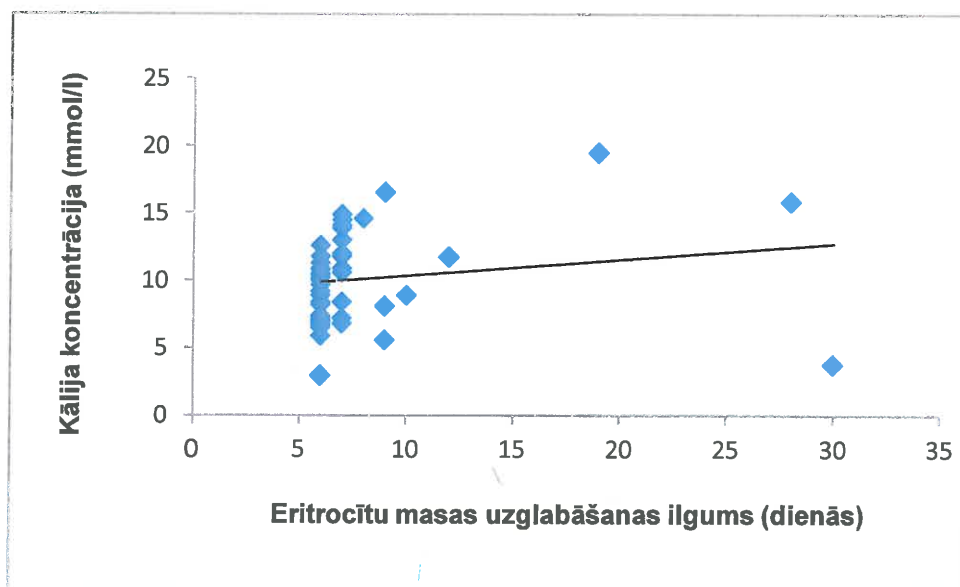
**Asins paku metabolo izmaiņu vidējo vērtību atspoguļojums abās grupās**

	1.grupa ( n=69)	2.grupa (n=49)	p vērtība
Uzglabāšanas laiks	$4 \pm 1$	$8 \pm 5$	$<0,0001$
pH	$6,7 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,3$	$<0,0001$
Kālijs	$7,4 \pm 2,9$	$10,2 \pm 3,3$	$<0,0001$
Nātrijs	$136,5 \pm 5,2$	$133,1 \pm 8,3$	$<0,05$
Glikoze	$366,9 \pm 35,3$	$349,4 \pm 67,7$	$0,1583$
Laktāti	$7,7 \pm 2,2$	$10,5 \pm 2,2$	$<0,0001$

Tika konstatēta vidēji liela korelācija abās grupās starp asins paku uzglabāšanas laiku un kālija (korelācijas koeficients  $0,42$  pret  $0,17$ ) (4.15.att.,4.16.att.), laktātu koncentrāciju (korelācijas koeficients  $0,43$  pret  $0,5$ ) (4.17.att.,4.18.att.), kā arī starp pH - kālija līmeni (korelācijas koeficients  $0,34$  pret  $0,68$ ), pH - laktātu līmeni (korelācijas koeficients  $0,49$  pret  $0,53$ ), un kālija - laktātu koncentrāciju (korelācijas koeficients  $0,7$  pret  $0,6$ ). Tāpat tika novērots kālija un laktātu koncentrācijas pieaugums abās grupās, atkarībā no eritrocītu masas uzglabāšanas ilguma (4.15.att., 4.16.att.,4.17.att.,4.18.att.).

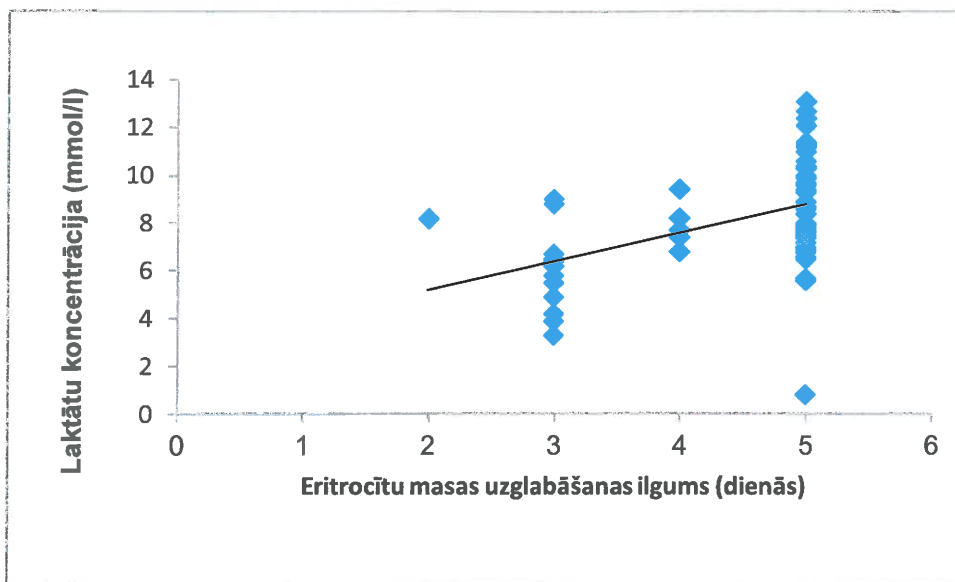


4.15.attēls. Kālija koncentrācijas izmaiņas eritrocītu masas pakās atkarībā no uzglabāšanas ilguma pirmajā grupā

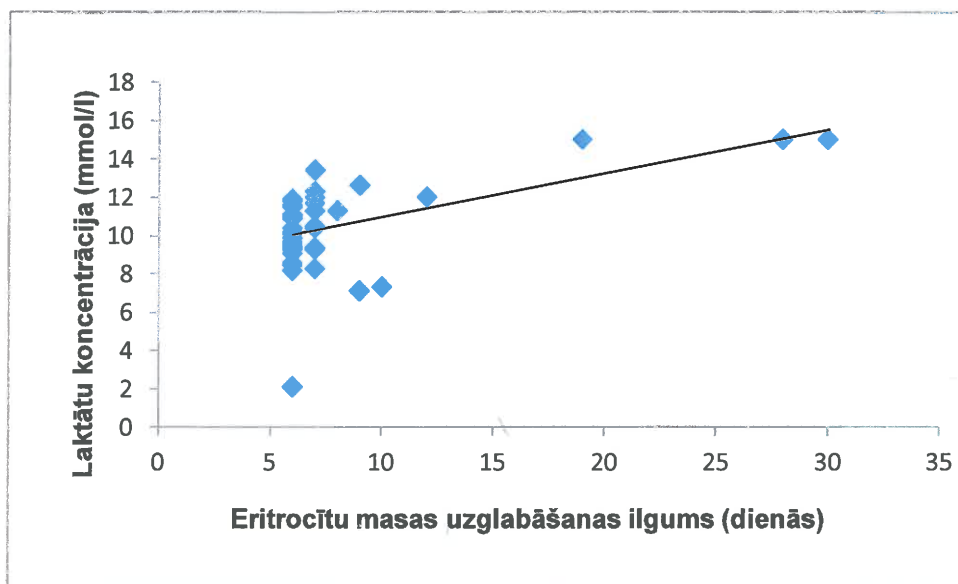


4.16.attēls. Kālija koncentrācijas izmaiņas eritrocītu masas pakās atkarībā no uzglabāšanas ilguma otrajā grupā





4.17.attēls. Laktātu koncentrācijas izmaiņas eritrocītu masas pakās atkarībā no uzglabāšanas ilguma pirmajā grupā



4.18.attēls. Laktātu koncentrācijas izmaiņas eritrocītu masas pakās atkarībā no uzglabāšanas ilguma otrajā grupā

## 5. DISKUSIJA

### 5.1. Miokarda aizsardzība

Galvenais priekšnoteikums veiksmīgam sirdskaišu korekcijas operācijas iznākumam ir adekvāta miokarda aizsardzība, kas nodrošina, lai pēc sirdskaites anatomiskas korekcijas un aortas atbrīvošanas sirds atsāktu darboties un nodrošinātu adekvātu funkciju, kas savukārt tiešā veidā ietekmē pacienta perioperatīvo mirstību. Īpaši svarīga tā ir bērniem un jaundzimušajiem, jo iedzimto sirdskaišu operācijas ir tehniski sarežģītākas un ilgstošākas, bez tam, lai arī bērnu sirds kopumā ir izturīgāka pret hipoksiju, kas neizbēgami ietekmē miokardu aortas oklūzijas un sirdskaites anatomiskās korekcijas laikā, tā ir daudz jūtīgāka pret palielinātu šķidrums daudzumu, ko savukārt izraisa atkārtota speciālo miokarda aizsardzību nodrošinošo šķīdumu indukcija [81,114,162].

Kardioplēģija ir sirdsdarbības ķīmiska apstādināšana diastolē, ko panāk, ievadot koronārajās artērijās pēc aortas oklūzijas šķīdumu ar lielu kālija koncentrāciju. Nepieciešamās ātrās sirds asistoles nodrošināšanai galvenā nozīme hiperkaliēmijai, tāpēc tas ir galvenais kardioplēģijas šķīdumu komponents. Kālijs izraisa miocītu membrānas depolarizāciju, padarot to neuzbudināmu tik ilgi, kamēr tas atrodas audos. Tā kā nekoronārās kollaterāles veic kālija izskalošanu no audiem, pēc laika sirds elektromehāniskā aktivitāte atjaunojas, kuru bieži pat nekonstatē, tāpēc ne mazāk būtiska sastāvdaļa ir arī magnijs, jo jaundzimušā miokards ir ļoti jūtīgs pret hiperkalciēmiju, un nedrīkst būt šī aktivitāte, kuras rezultātā kardiomiocītos ieplūst kalcijs, kas savukārt veicina reperfūzijas bojājuma attīstību. Pateicoties išēmijai, sākas miokarda nekroze, un līdz ar to pēc reperfūzijas novēro sirds kontraktūru, ko izraisa kalcija nekontrolēta ieplūšana šūnās – „akmens sirds” [33, 85, 162]. Eksistē pētījumi, kuros secināts, ka magnija pievienošana neizmaina kardioprotektīvās hipokalciēmiska kardioplēģijas šķīduma īpašības, bet, tā kā hiperkalciēmisks šķīdums ir kaitīgs hipoksijas izmainītam miokardam, magnija pievienošana var to novērst [92,93,95].

Bieži ir grūti noteikt optimālo kālija koncentrāciju kardioplēģijas šķīdumā, jo arī pārmērīga tā pievide miokardam ir kaitīga. Tāpēc vienmēr kopā ar kāliju iet arī hipopolarizējošie aģenti un hipotermija, lai tā koncentrāciju šķīdumā būtu iespējams samazināt [102,162].

Galvenais ķīmiskās kardioplēģijas mērķis ir aizsargāt miokardu no išēmijas izraisīta bojājuma. Ilgstošā laika periodā pasaulē ir izstrādātas vairākas kardioplēģijas metodes,

no kurām biežāk tiek izmantotas kristaloīdu un asiņu kardioplēģija. Šo abu metožu galvenā atšķirība ir tāda, ka asiņu kardioplēģijas gadījumā speciālais miokarda aizsardzības šķīdums tiek iepriekš sajaukts ar oksigenētām asinīm un tad ievadīts sirds vainagartērijas, kas būtiski samazina ievadāmā šķidrums daudzumu. Mūsdienās lielāku popularitāti iedzimto sirdskaišu ķirurģijā ir ieguvusi aukstā asiņu kardioplēģija ar vai bez „hot shot” principa, kas ir fizioloģiskāka nenobriedušajam miokardam un nosaka labvēlīgāku agrīnā pēcoperācijas perioda gaitu, jo tādējādi var samazināt šķidrums daudzumu, kas tam jāievada, kas savukārt samazina tūskas veidošanos miokardā. Tomēr, neskatoties uz daudziem veiktajiem pētījumiem, nav vienotas konkrētas un kopīgas stratēģijas bērna miokarda aizsardzībai. Tas lielākoties ir tāpēc, ka pastāv būtiskas atšķirības starp bērna un pieaugušā miokardu un ka ir liela iedzimto sirdskaišu korekciju operācijas daudzveidība, bet paši aizsardzības principi ir nemainīgi – sirdsdarbības apstādināšana diastolē ar lielu kālija daudzuma saturošu šķīdumu, kambaru dekompresija, hipotermija metabolo vajadzību reducēšanai.

Kopumā tiek uzskatīts, ka jaundzimušo un bērnu sirdis ir izturīgākas pret išēmijas-reperfūzijas bojājumu, salīdzinot ar pieaugušo sirdīm. Pieaugušo miokardā galvenais enerģētiskais avots ir taukskābes. Tā ir arī bērnu miokardā, taču galvenā atšķirība ir tā, ka tajā ir arī relatīvi lielas glikogēna rezerves, un, līdz ar to, daudz enerģijas var izveidoties arī anaerobā ceļā, kas ir būtiski pie išēmijas. Šāda priekšrocība bērniem ir apmēram līdz diviem mēnešiem pēc dzimšanas, jo jaundzimušā sirds kā galveno enerģijas avotu izmanto glikozi. Arī lielākas aminoskābju rezerves nodrošina papildus enerģētisko rezervju veidošanos šādā veidā. Bez tam miokarda ATP rezerves bērnu miokardā izsīkst lēnāk kā pieaugušo, jo sirdsdarbības nodrošināšanai ir nepieciešams mazāk enerģijas [162]. Pēc literatūras datiem var secināt, ka normāls nenobriedis miokards ir daudz izturīgāks pret išēmiju kā pieaugušajiem, kaut arī ir atklāts, ka tajā ir nepietiekošs daudzums fermenta 5-nukleotidāzes, kas padara mazāk iespējamu cikliskā AMP pārveidošanos atpakaļ par ATP.

Tomēr tas, kas ir raksturīgs normālam nenobriedušam miokardam, ne vienmēr būs slimam, un ķirurģiska iejaukšanās ir nepieciešama cianotisko sirdskaišu un sirds mazspējas novājinātam miokardam. Ir izpētīts, ka šādam miokardam būs funkcionāla depresija pēc išēmijas salīdzinot ar normālu nenobriedušu, un līdz ar to var teikt, ka tas ir daudz jūtīgāks pret globālu miokarda išēmiju [81], kā arī išēmijas-reperfūzijas izraisīts bojājums tiem agrīnajā pēcoperācijas periodā var izpausties klīniski smagāk [128], jo tiem ir nenobriedusi dabiskā antioksidantu sistēma [144,153]. Tomēr literatūrā

ir sastopami arī pētījumi, kuros apgalvots, ka jaundzimušajiem ir īpaši pielāgošanās mehānismi, līdz ar to tie ir izturīgāki pret hipoksiju un išēmiju [114].

Ir zināms, ka sirdij ir lielas funkcionālas rezerves un ka normāli tā ir spējīga kompensēt būtisku bojājumu. Tomēr šī spēja ir tieši atkarīga no katra pacienta funkcionālām īpatnībām un slimības. Tāpēc ir jāatceras par četriem būtiskiem faktoriem, kas ir jānodrošina kardioplēģijai: (1) ātra sirdsdarbības apstāšanās, (2) pagarināts sirds elektromehāniskās aktivitātes zudums, (3) išēmijas minimalizācija, (4) reperfūzijas kontrole. Katrs no šiem faktoriem ir būtisks un pats par sevi komplekss, tādēļ nav konkrēta metode, kas būtu vislabākā no miokarda aizsardzības viedokļa. Veiksmīga iznākuma nodrošināšanai nepieciešams kombinēt dažādas metodes un ir būtiski saprast išēmijas-reperfūzijas izraisītos procesus miokardā [102,162]. Kopumā ņemot, veiksmīga kardioplēģijas stratēģija ir tāda, kur tiek maksimāli samazināta išēmijas toksiskā iedarbība uz miokardu. Ja tas tiek panākts, var teikt, ka arī reperfūzijas bojājums ir maksimāli samazināts, un ir panākta adekvāta miokarda aizsardzība. Bez tam ir jāatceras, ka išēmija un hipoksija nav viens un tas pats, un ka miokards hipoksiju pacieš vieglāk nekā išēmiju, jo ātri izveidojas ATP rezervju izsīkums, kas savukārt izraisa dažādu jonu, bioķīmisku un morfoloģisku reakciju kopumu, novedot pie miokarda audu neatgriezeniska bojājuma.

Tā kā dažādu pētnieku un sirds ķirurgijas klīniku vidū nav vienprātības par to, kura no miokarda aizsardzības metodēm ir labāka, ir veikti samērā daudz pētījumu par šo tēmu. Ir tādi, kuros, aizstāvot savu lielo pieredzi un labos rezultātus, autori aizstāv aukstas kristaloīdu kardioplēģijas metodi [69,80], kā galveno priekšrocību minot iespēju ievadīt kardioplēģijas šķīdumu miokardā tikai vienu reizi [6, 29,79], pastāvot uzskatam, ka ir vērts lietot bezasiņu kardioplēģiju, ja aortas oklūzijas laiks nepārsniedz vienu stundu. Bez tam turpinās speciālu oksigenētu kristaloīdu kardioplēģijas šķīdumu [58] un esmolola kardioplēģijas dizainēšana [12,49].

Tomēr pasaulē arvien lielāku popularitāti iegūst asiņu kardioplēģija ar vai bez „*hot shot*” iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās. Šobrīd to izvēlas lietot vairāk nekā 70% no kardiotorakālajiem ķirurģiem [58]. Līdz ar to vairums literatūrā pieejamo pētījumu ir tieši par asins kardioplēģijas pozitīvo ietekmi uz nenobriedušu miokardu. Jau 1980.gadā tika pamanīta asins kardioplēģijas pozitīvā ietekme, jo ievērojami uzlabojās pēcooperācijas periods [46]. Vēlāk tika pamanīts, ka nav būtiskas atšķirības klīniskajos rezultātos acianotiskiem pacientiem, bet vislabākā metode cianozes izmainīta miokarda aizsardzībā, īpaši jaundzimušajiem, ir aukstā asiņu kardioplēģija ar

„hot shot” [17,115,117,126,138,149]. Citos pētījumos secināts, ka asiņu kardioplēģija ir asociēta ar mazāku metabolo miokarda išēmisko stresu un reperfūzijas bojājumu [26]; tā pasargā miokarda metabolismu un funkciju daudz efektīvāk kā kristaloīdi, un sirds indekss ir par 20% lielāks mākslīgās asinsrites atslēgšanās brīdī [3,4]; saglabā endotēlija atkarīgo sirds atbildi gan kreisajā, gan labajā kambarī, kas liecina par labu mikrovaskulārā endotēlija aizsardzību [28]; uzlabo sirds funkciju agrīnajā pēcooperācijas periodā un samazina aritmiju daudzumu, pasargājot augstas enerģijas fosfātus (ATP) [66]; reducē miokarda acidozi išēmiskās asistoles laikā miokarda acidozi, kas notiek, pateicoties tās sastāvā ietilpstošo asiņu dabiskajām buferu sistēmām un spējai piegādāt skābekli miokardam [165,166]. Tiek akcentēta oksigenēto asiņu loma miokarda aizsardzībā gan skābekļa [63], gan arī asiņu brīvo radikālu skavendžeru ietekmes ziņā, kas samazina reperfūzijas izraisīto bojājumu, jo, atšķirībā no kristaloīdiem, spēj samazināt brīvo skābekļa radikālu ietekmi [82]. Savukārt „hot shot” papildus pozitīvo ietekmi uz nenobriedušo miokardu apraksta vairāki autori [102,115,117,126,138,162], jo tai ir liela nozīme miokarda enerģētisko rezervju un aerobā metabolisma atjaunošanai bez sirds elektromehāniskās aktivitātes reperfūzijas sākumā, kas ir būtiski reperfūzijas bojājuma novēršanai [90,162].

Apkopojot literatūrā pieejamos datus, asins kardioplēģijas pozitīvā ietekme tiek uzsvērtā daudzos pētījumos gan bērnu, gan arī pieaugušo sirds ķirurģijā [32,48,56,66,74,120,143]. Šobrīd saglabājas diskusija, vai ir labāk pielietot hipotermisku vai normotermisku, jo vairāki autori apgalvo, ka pārmērīgi auksts kardioplēģijas šķīdums var izraisīt endoteliālo disfunkciju (samazinās acetilholīna atbilde) ar tam sekojošu aizkavētu sirds mehāniskās funkcijas atgriešanos [7,8] un tiek apgalvots, ka silta asiņu kardioplēģija novērš hipotermijas negatīvo ietekmi, kas ietver hemodilūciju, hemostāzes problēmas, cerebrālo un miokarda asinsvadu vazomotoro īpašību izmainīšanos, metabolisma disbalansu, ķermeņa temperatūras atkārtota nokrišanos, endotoksīnu izdalīšanos, nieru disfunkciju [70]. Tāpēc tiek uzsvērts, ka, lai arī kardioplēģija ir vissvarīgākais miokarda aizsardzības faktors, tomēr jāatceras, ka arī viss pārējais procedūru kopums tieši vai netieši ietekmē sirdi, tāpēc maza uzpildījuma normotermiska perfūzija ar siltu asiņu kardioplēģiju nākotnē izkonkurēs hipotermisku perfūziju ar lielu uzpildījumu un aukstu kardioplēģiju iedzimto sirdskaišu ķirurģijā [37,38,39,133].

Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā iepriekš ilgstošā laika periodā ar mainīgām sekmēm tika izmantota kristaloīdu

kardioplēģija ar *St. Thomas* šķīdumu. Šī stratēģija pēc būtības ir laba, taču, ņemot vērā nenobrieduša miokarda dažādas specifiskas īpašības (piemēram, miokarda tūska kā reakcija uz palielinātu šķidruma daudzumu), kā arī salīdzinoši ilgo aortas oklūzijas laiku, kas nepieciešams, lai koriģētu sarežģītākās iedzimtās sirdskaites, bieži vien operāciju rezultāti nebija labi sirds miokarda mazspējas rezultātā, kas nereti tika novērota pēc ilgstošas aortas oklūzijas. Šajā laika posmā ķirurģiskā pieredze klīnikā bija salīdzinoši neliela, tāpēc iedzimto sirdskaišu korekcijai bija nepieciešams garāks aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiks, līdz ar to arī perioperatīvā mirstība bija samērā augsta. Lai uzlabotu šo situāciju, tika nolemts pētīt pasaules vadošo sirds ķirurģijas centru pieredzi, lai uzlabotu intraoperatīvo miokarda aizsardzību un mākslīgās asinsrites kvalitāti. Analizējot gan literatūru, gan arī klātienē iepazīstoties ar darbu Vācijas, Anglijas un Kanādas klīnikās, tika nolemts ieviest klīniskajā praksē asiņu kardioplēģiju, kas pēc būtības pasaulē tiek jau ilgstoši atzīta kā labāka stratēģija, lai aizsargātu miokardu ilgstošās un sarežģītās operācijās, bet Latvijā iepriekš nekad nebija bijuši mēģinājumi to izmantot. Kā zināms, īpaši svarīgi tas ir jaunākiem bērniem ar mazāku svaru un sarežģītākām sirdskaitēm.

Ļoti svarīgi sākotnēji bija pareizi izstrādāt metodiku, tāpēc tika veikta apjomīga literatūras analīze un iegūta praktiskā pieredze sadarbības klīnikās Vācijā, Lielbritānijā, Francijā, Kanādā un Zviedrijā. Tā kā lielākajā daļā pasaules iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centros sākotnējā kardioplēģijas deva pēc aortas oklūzijas tiek rekomendēta 20 – 30 ml/kg, bet katra nākamā 10 ml/kg ik pa 20 – 30 minūtēm, tika nolemts sākumā izvēlēties lielāko iespējamo primāro (30 ml/kg), lai būtu pārliecība par pilnīgu sirds elektromehāniskās aktivitātes nomākumu, bet katra nākamā deva sastādīja pusi no pirmās (15 ml/l).

Ņemot vērā tehniskās iespējas Bērnu kardioloģijas un kardioķirurģijas klīnikā, sākotnēji kardioplēģija tika ievadīta aortas saknē ik pa 25 – 30 minūtēm manuāli ar šļirces palīdzību, paņemot no oksigenatora oksigenētas asinis un sajaucot tās ar miokarda aizsardzībai nepieciešamo šķīdumu. Šādai situācijai bija arī savas problēmas, jo vajadzēja papildus ievadīt oksigenatorā asins preparātus, kas pēc būtības ir papildus asins pārliešana. Vēlāk tehniski kļuva iespējams to veikt arī ar sūkņa palīdzību. Līdz ar to kardioplēģiju varēja injicēt ne tikai aortas saknē, bet arī tieši koronārajās artērijās gadījumos, kad tika veikta aortotomija (piemēram, *SWITCH* operācija pie maģistrālo asinsvadu transpozīcijas).

„Hot shot” devu izvēlējās 10 ml/kg. To, pamatojoties uz literatūras datiem, sākotnēji veidoja, oksigenētās asinis sajaucot ar kardioplēģijas šķīdumu un sasildot. Tā kā bieži novēroja situāciju, ka sirdij ilgstoši saglabājās pilnīgs elektromehāniskās aktivitātes nomākums pēc aortas oklūzijas beigām, tika nolemts izmantot Lundas universitātes slimnīcas rekomendācijas un aortas saknē ievadīt pirms aortas atbrīvošanas tikai siltas oksigenētas asinis, lai izvairītos no pārmērīga sistēmiskā kālija koncentrācijas pieauguma.

Pēc literatūras datiem, asins kardioplēģijas gadījumā kristaloīdu šķīdums tiek sajaukts ar oksigenētām asinīm no oksigenatora attiecībās 1:1, 1:2 vai 1:4 [81], bet, ņemot vērā tehniskās iespējas, mūsu klīnika izvēlējās populārāko, kurā četras daļas tiek ņemtas oksigenētas asinis un viena daļa - kristaloīdi.

*Martindale* šķīdums miokarda aizsardzībai tika ieviests praksē, pamatojoties uz *St.Thomas&Guy* slimnīcas pieredzi Londonā, Lielbritānijā.

Sākot ar pašām pirmajām operācijām, kurās tika izmantota asins kardioplēģija miokarda aizsardzībai, novēroja sīnusa ritma spontānu atgriešanos jau pirmajās minūtēs pēc aortas oklūzijas beigām un hemodinamisku stabilitāti pat pēc ilgstošām aortas oklūzijām, kā arī ievērojami retākas bija sirds aritmijas epizodes (piemēram, fibrillācija). Agrīnajā pēcoperācijas periodā veiktā ehokardiogrāfijas kontrole uzrādīja salīdzinoši labu sirds kreisā kambara un sirds izsviedes funkciju. Līdz ar to kļuva iespējama sekmīga ķirurģiska korekcija sarežģītām un kompleksām sirdskaitēm zemākā temperatūrā jaunākiem bērniem ar mazāku svaru, un perioperatīvā mirstība klīnikā ievērojami samazinājās.

Lai iegūtu objektīvus datus par asins kardioplēģijas pārākumu, tika nolemts izpētīt perioperatīvos rezultātus, kuros izmantotas abas kardioplēģijas metodes. Līdz ar to vajadzēja saprast, kuru no miokarda bojājuma marķieriem būtu tehniski iespējams analizēt un izmantot kā pietiekoši objektīvu rādītāju, lai varētu salīdzināt abas miokarda aizsardzības stratēģijas.

Pēc literatūrā sastopamiem datiem, laktātu līmeņa pieaugums asinīs liecina par anaerobās glikolīzes aktivizēšanos, kā rezultātā audi atjauno savas enerģētiskās rezerves. Tas tiek uzskatīts par samērā objektīvu rādītāju, kas liecina par to, cik lielā mērā organisms vai atsevišķi vitāli svarīgi orgāni cieš no išēmijas. *Amark et al.* analizēja arteriālās un koronārās sīnusa asinis, kurās noteica skābekļa un laktāta līmeni, kā arī novērtēja agrīnajā pēcoperācijas periodā sirds izsviedi un kreisā kambara funkciju ehokardiogrāfiski. Tika secināts, ka asiņu kardioplēģija pasargā miokarda metabolismu

un funkciju daudz efektīvāk kā kristaloīdi, un sirds indekss ir par 20% lielāks mākslīgās asinsrites atslēgšanās brīdī [4]. Savukārt vēlākā savā pētījumā, kur tika analizēts miokarda metabolisma atšķirības pie dažādām kardioplēģijas stratēģijām, tika secināts, ka pēc kristaloīdu kardioplēģijas miokards pastiprināti uzņem glutamātu, leicīnu, lizīnu, beta-hidroksibutirātu, un izdalījās arī laktāts, bet pēc asiņu kardioplēģijas tas uzņem tikai brīvās taukskābes, savukārt aminoskābju uzņemšana un laktātu izdalīšanās nenotiek [3]. Analizējot pētījumu rezultātus [3,4,26] un izvērtējot Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikas tehniskās iespējas, tika pieņemts lēmums veikt laktātu līmeņa analīzi koronārā sīnusa asinīs pirms un pēc aortas oklūzijas, lai spriestu par išēmijas ietekmi uz miokardu un to, cik adekvāti ir notikusi miokarda aizsardzība ar dažādu stratēģiju palīdzību. Kontrolei tika veikta arī laktātu līmeņa analīze arteriālajās asinīs, lai varētu saprast, cik lielā mērā išēmija ir ietekmējusi globāli arī pašu organismu. Vēlāk notika iegūto rezultātu salīdzināšana ar ehokardioskopiskiem mērījumiem, veiktiem agrīnajā pēcooperācijas periodā, kas liecina par kreisā kambara izsviedes funkciju (*Fraction of shortening* jeb FS, *Ejection fraction* jeb EF).

Pamatojoties uz publicētajiem pētījumiem [6,26,38], kuros kā vienīgais objektīvais rādītājs, kas liecina par miokarda bojājumu intraoperatīvi un tā aizsardzības adekvātumu, ir akcentēts troponīna I līmenis agrīnajā pēcooperācijas periodā un tā samazināšanās vēlākā laika posmā, kā arī paklausot ieteikumiem, kuri izskanēja pēc pētījuma agrīno rezultātu atspoguļošanas mutiskos ziņojumos starptautiskos kongresos, tika nolemts iekļaut arī troponīna I līmeņa analīzi arteriālajās asinīs agrīnajā pēcooperācijas periodā un 12 stundas pēc operācijas. Tā kā sākotnēji šo izmeklējumu tehniski nebija iespējams veikt Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, tas tika noteikts tikai 21 pacientam no kopējā skaita. Diemžēl arī šis miokarda bojājuma marķieris nav pilnībā specifisks rādītājs miokarda aizsardzības adekvātumam, jo to ietekmē sirds ķirurģiskā trauma.

Troponīna I līmenis tika noteikts intensīvās terapijas nodaļā pacientiem agrīnajā pēcooperācijas periodā un 12 stundas pēc operācijas, nosūtot asins paraugus no artērijas uz Bērnu klīniskās universitātes slimnīca bioķīmisko laboratoriju.

Analizējot pētījuma rezultātus, abās grupās tika konstatēta statistiski ticama salīdzinoši liela atšķirība gan vecuma un svara, gan arī mākslīgās asinsrites un aortas oklūzijas laika ziņā: vidējais vecums  $18 \pm 28$  (mediāna 10) un  $50 \pm 53$  (mediāna 24) mēneši ( $z=3,59$ ,  $p<0,001$ ); svars  $9,4 \pm 8,9$  (mediāna 7,7) un  $20 \pm 19$  (mediāna 12,5) kg ( $z=4,1$ ,  $p<0,001$ ); mākslīgās asinsrites laiks  $141 \pm 49$  un  $95 \pm 64$  (mediāna 70,5)



minūtes ( $z=3,84$ ,  $p<0,001$ ); aortas oklūzijas laiks  $84 \pm 37$  un  $46 \pm 42$  (mediāna 25) minūtes ( $z=3,95$ ,  $p<0,001$ ).

Mediānas mērījumi liecina, ka lielākā daļa pacientu pirmajā grupā bija apmēram 10 mēnešu veci ar svaru 9 kg, bet otrajā grupā attiecīgi vecums bija 24 mēneši un svars 20 kg. Savukārt aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiks asins kardioplēģijas grupā bijis daudz lielāks - apmēram 84' un 141' pret 46' un 95'. Tas būtu izskaidrojams, jo, kā jau minēts iepriekš, galvenais kritērijs konkrētas miokarda aizsardzības metodes izvēlei, balstoties uz klīniskajiem novērojumiem un ētiskiem apsvērumiem, bija bērna vecums un svars, kā arī paredzamais aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiks – aukstā kristaloīdu tika pielietota vecākiem bērniem ar relatīvi īsāku aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiku. Līdz ar to sākotnēji bija skaidrs, ka abu grupu salīdzināšana nebūs objektīva, un ir jāatrod kritērijs, kas liecinātu par asins kardioplēģijas pārākumu pār kristaloīdu.

Vidējais laktātu līmenis arteriālajās asinīs palielinājās par  $0,4 \pm 0,7$  (mediāna 0,3) mmol/l pirmajā grupā un  $0,2 \pm 0,5$  (mediāna 0,15) mmol/l otrajā ( $z=1,45$ ,  $p=0,1283$ ), savukārt koronārā sīnusa asinīs attiecīgi  $2,8 \pm 2,1$  mmol/l un  $0,4 \pm 0,7$  (mediāna 0,25) mmol/l ( $z=5,13$ ,  $p<0,0001$ ). Šis statistiski nozīmīgās atšķirības varētu izskaidrot ar aortas oklūzijas un MAR laika atšķirīgumu abās grupās. Tomēr zinot, ka laktātu līmeņa pieaugums asinīs liecina par anaerobās glikolīzes aktivizēšanos, kā rezultātā audi atjauno savas enerģētiskās rezerves, un tas tiek uzskatīts par samērā objektīvu rādītāju, kas parāda, cik lielā mērā organisms vai atsevišķi vitāli svarīgi orgāni cieš no išēmijas, abās grupās nenovēroja ļoti būtisku laktātu līmeņa pieaugumu gan artērijā, gan koronārā sīnusa asinīs. Jādomā, ka tas liecina par labi vadītu mākslīgo asinsriti un miokarda aizsardzību. Bez tam vidējais laktātu pieaugums koronārā sīnusa asinīs pirmajā grupā ( $2,8 \pm 2,1$  mmol/l) bija neliels, salīdzinot ar vidējo aortas oklūzijas laiku ( $84 \pm 37$  minūtes). Tas varētu liecināt par labu asins kardioplēģijas metodes darbību.

Analizējot pētījuma rezultātus un meklējot objektīvus kritērijus, tika konstatēts, ka nav statistiski ticamas atšķirības abās grupās, par pamatu ņemot kreisā kambara izsviedes funkcijas ehokardioskopiskos mērījumus agrīnajā pēcoperācijas periodā – FS =  $39 \pm 6$  un  $42 \pm 6$  ( $z=1,82$ ,  $p=0,0511$ ); EF =  $70 \pm 8$  % un  $73 \pm 8$  % ( $z=1,56$ ,  $p=0,0747$ ). Līdz ar to, var apgalvot, ka abās grupās operētajiem pacientiem ir veikta adekvāta un laba intraoperatīva miokarda aizsardzība, par ko liecina gan relatīvi nelielais koronāro laktātu pieaugums, gan salīdzinoši laba sirds izsviedes funkcija agrīnajā pēcoperācijas

periodā. Tomēr jāatceras, ka asiņu kardioplēģijas grupā ietilpst pacienti ar ievērojami sarežģītākām sirdskaitēm, kas asociētas ar garāku aortas oklūzijas un MAR laiku, kā arī jaunāki un ar mazāku svaru. Tāpēc var spekulēt, ka asins kardioplēģijas metode nodrošina labāku miokarda intraoperatīvu aizsardzību, par pamatu ņemot agrīnajā pēcooperācijas periodā veiktos ehokardioskopiskos mērījumus, kas abās grupās bija līdzīgi.

Vidējā troponīna I līmeņa ziņā tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība abās grupās gan agrīnajā pēcooperācijas periodā –  $11,2 \pm 6,4$  un  $4,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,0001$ ) ug/L, gan arī 12 stundas pēc operācijas - attiecīgi  $4,2 \pm 1,8$  un  $1,6 \pm 0,06$  ( $p < 0,0001$ ). Atceroties, ka to ietekmē gan ķirurģiskā miokarda trauma, gan arī tā aizsardzība, kā arī aortas oklūzijas laiks, varētu izskaidrot statistiski lielo atšķirību abās grupās agrīnajā pēcooperācijas periodā. Tomēr jāatzīst, ka troponīna I līmenis nav ļoti augsts pirmajā grupā, ņemot vērā lielo aortas oklūzijas laiku un sirdskaites korekcijas sarežģītību. Bez tam, līdzīgi kā citos pētījumos [92,133], asins kardioplēģijas grupā jau pirmo 12 stundu laikā novēroja šī marķiera koncentrācijas samazināšanos, kas notika ātrāk nekā kristaloīdu kardioplēģijas grupā. Tas netieši varētu liecināt par labu miokarda aizsardzību un atveseļošanās spēju, tomēr jāatzīst, ka otrajā grupā ietilpst tikai trīs pacienti, kam ir paņemtas troponīna I līmeņa analīzes, kas varētu tomēr būt par maz, lai varētu objektīvi spriest par miokarda aizsardzības stratēģijas izvēles ietekmi uz troponīna I līmeni.

Abās grupās novēroja līdzīgu korelāciju starp laktātu koncentrāciju asiņu paraugos no koronārā sīnusa pēc aortas oklūzijas un ehokardioskopijas datiem par sirds izviedes funkciju agrīnajā pēcooperācijas periodā (4.1.att.,4.2.att.,4.3.att.,4.4.att.).

Apkopojot iegūtos rezultātus, var droši apgalvot, ka, līdzīgi daudzu citu autoru iepriekš secinātajam [3,4,17,26,41,46,82,110,115,117,119,126,133,138,149,163,165,166], asiņu kardioplēģijas metode ir labāka, īpaši situācijās, kad jārēķinās ar lielu aortas oklūzijas laiku. Tāpēc var droši apgalvot, ka viens no svarīgākajiem iemesliem, kāpēc šobrīd ir samazinājusies perioperatīvā mirstība Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā, ir miokarda aizsardzības stratēģijas radikāla maiņa. Bez tam ir jāatzīst, ka sastapos ar zināmām grūtībām pētījumu pabeigt, jo, redzot pozitīvos rezultātus, šobrīd mēs esam pilnībā pārgājuši uz aukstas asiņu kardioplēģijas stratēģijas izmantošanu intraoperatīvi. Pēdējā gada laikā nav bijusi neviena iedzimto sirdskaišu korekcijas operācija, kurā būtu pielietota auksta kristaloīdu kardioplēģijas stratēģija, līdz ar to, pētot troponīna I līmeni, otrajā grupā izdevās iekļaut tikai trīs pacientus.

Tāpat, pamatojoties uz literatūras datiem par auksto asiņu kardioplēģijas izmantošanu pieaugušo sirds ķirurģijā [32,48,56,66,74,120,143] un ļoti pozitīvo pieredzi Bērnu kardioloģijas un kardiokirurģijas klīnikā, 2011.gadā ar labiem rezultātiem izdevās uzsākt to izmantot arī Latvijas Sirds ķirurģijas centrā intraoperatīvai miokarda aizsardzībai iegūto sirdskaišu ķirurģiskās korekcijas operācijās.

## **5.2.Sirds vainagartēriju biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības**

Viena no svarīgākajām lietām iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, lai cerētu uz veiksmīgu iznākumu, ir miokarda aizsardzība, ko nodrošina speciāls kardioplēģijas šķīdums. Tas tiek ievadīts vai nu aortas saknē, vai arī tieši sirds vainagartērijās, un galvenais tā uzdevums ir panākt iespējami ātru sirds darbības apstāšanos, lai pasargātu sirds enerģētiskās rezerves. Tomēr ne mazāk svarīgi ir tas, cik ātri un ar kādu spiedienu miokarda aizsardzībai nepieciešamo šķīdumu var ievadīt sirds vainagartērijās, jo jāatceras, ka bērnam un, jo īpaši, jaundzimušajam tās ir nenobriedušas un viegli sabojājamas. Ņemot vērā, ka kardioplēģijas šķīdums ar vai bez oksigenētām asinīm tiek ievadīts ar sūkņa palīdzību, cilvēkam, kas to vada, ir precīzi jāzin šis „drošais” un piemērotais infūzijas spiediens, lai nenodarītu pacientam kaitējumu. Būtiski ir kontrolēt ievadīšanas ātrumu, tāpēc tiek mērīts spiediens – tam ir jābūt starp 50 un 100 mmHg, jo išēmiskā miokardā asinsvadi ir ļoti jutīgi pret perfūzijas spiedienu – tādējādi tiek samazināts postišēmiskais asinsvadu bojājums un reducēta miokarda tūskas iespēja [24,162]. Bez tam ir svarīgi atcerēties, ka intraoperatīvs miokarda bojājums ir tiešā veidā arī atkarīgs no pilnīgas nepieciešamās kardioplēģijas šķīduma devas ievadīšanas. Lai to nodrošinātu, ir jāpielieto pareizs spiediens, jo, ja tas ir pārāk mazs vai pārāk liels, miokards var tikt nopietni bojāts. Tāpēc ir svarīgi precīzi definēt adekvāto un „drošo” kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas spiedienu.

Ir zināms, ka miokarda išēmija un reperfūzija izraisa nevēlamas izmaiņas normālos fizioloģiskos mehānismos, kas regulē intra un ekstracelullārā šķīduma balansu, līdz ar to var izveidoties miokarda tūska. Bez tam gan kardioplēģijas šķīduma sastāvs (onkotiskais spiediens, hemodilūcija), gan arī pats tā ievadīšanas process (hipotermija, palielināts spiediens) var pastiprināt miokarda tūskas veidošanos, kas sākusies kā atbilde uz išēmiju un sistēmisko iekaisuma reakciju. Tūska savukārt var palielināt mikrovaskulāro rezistenci līdz tādai pakāpei, ka tiek izmainīta asinsplūsma miokardā un palielinās difūzijas attālums starp atsevišķām miofibrillām, kas savukārt apgrūtina šūnu

apgādi ar skābekli. Šo patoloģisko procesu var izraisīt gan kardioplēģijas šķīdums, ko ievada išēmiskā miokardā, īpaši, ja tas tiek darīts ar lielu spiedienu, gan hemodilūcija un hipoosmolaritāte, ko izraisa kristaloīdu kardioplēģija, kā arī fizioloģiskas izmaiņas jonu sūkņu sistēmās, ko izraisa hipotermija [27,81,162]. Lai gan normāls, vesels miokards ir spējīgs tolerēt salīdzinoši lielu infūzijas spiedienu, miokards ar išēmiskiem segmentiem ir ārkārtīgi jutīgs pret tūsku, kuru izraisa paaugstināts infūzijas spiediens, jo išēmija ne tikai pazemina kapilāros autoregulāciju, bet arī padara tos īpaši uzņēmīgus pret neadekvāti lielu miokarda aizsardzībai nepieciešamā šķīduma ievadīšanas ātrumu [71,72].

Dažādos pētījumos ir akcentēta kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediena nozīme brīdī, kad tas tiek ievadīts sirds vainagartērijās. Pārāk bieži tiek darīts nepareizi, maldīgi uzskatot, ka diastoliskā sirdsdarbības apstāšanās pēc aortas oklūzijas iespējami ātri tiks panākta, ievadot kardioplēģijas šķīdumu ar iespējami lielāku ātrumu. Palielināts miokarda aizsardzībai nepieciešamā šķīduma ievadīšanas infūzijas spiediens izraisa samazinātu ATP un kreatinīnfosfāta līmeni miokardā reperfūzijas periodā [72,104,105], un, neskatoties uz to, ka ar lielāku izdosies panākt ātru sirdsdarbības apstāšanos, tas izraisīs arī paātrinātu ATP sabrukšanu, salīdzinot ar vairāk fizioloģisku spiedienu. Tas nozīmē, ka miokardam būs mazākas enerģētiskās rezerves, un, līdz ar to, arī sirds kontraktilitāte pēc aortas oklūzijas būs sliktāka [71].

Ir izpētīts, ka sirds vainagartērijām ir sava autoregulācija, kas nodrošina salīdzinoši konstantu asinsplūsmu tajās [23,71]. Prekapilārie sfinkteri regulē asinsvadu kustību, un tas nodrošina spiedienu kapilāros gandrīz konstantu. Ja tie ir daļēji relaksēti un kapilāri tiek pakļauti neadekvāti augstam spiedienam, var veidoties endotēlija un miokarda bojājums. Bet svarīgāk ir tas, ka jaundzimušo sirdīs koronāro artēriju autoregulācija nav nobriedusi, tāpēc sirdij ir kaitīgs gan zems, gan augsts perfūzijas spiediens, jo tas izraisa izmaiņas sirds funkcijā postoperatīvi. Cik lielā mērā, ir atkarīgs no šīs autoregulācijas nobrieduma pakāpes, tāpēc ir ārkārtīgi svarīgi kontrolēt kardioplēģijas infūzijas spiedienu aortas saknē tieši jaundzimušajiem [35,73].

Ne tikai augsts kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediens var sabojāt miokardu, bet arī neadekvāti zems, jo samazina asins plūsmu sirds vainagartērijās un rada situāciju, ka daļa no miokarda nesaņem pietiekošu kardioplēģijas šķīduma daudzumu [2].

Tomēr kopumā ir pieejami pavisam nedaudz pētījumu par kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediena nozīmi pat pieaugušajiem, nemaz nerunājot par jaundzimušajiem. Būtiski, ka to miokards ir nenobriedis un tam piemīt daudzas morfoloģiskas,

funkcionālas, biomehāniskas un metabolas atšķirības, tāpēc ir ārkārtīgi svarīgi nodrošināt kardioplēģijas šķīduma ievadi ar adekvātu un „drošu” infūzijas spiedienu, kas diemžēl joprojām nav definēts, īpaši jaundzimušo sirds ķirurģijā, un pamatā ir atkarīgs no dažādu sirds ķirurģijas centru līdzšinējās pieredzes [23,27,94]. Tas nedrīkst būt arī pārāk mazs, lai kardioplēģijas šķīdums izplatītos pa visu miokardu, tādējādi nodrošinot pilnvērtīgu tā aizsardzību [2,23]. Līdz ar to joprojām jaundzimušo sirds ķirurģijā pareizs infūzijas spiediens paliek kā problēma, iespējams arī tāpēc, ka ir ļoti grūti veikt pētījumus *in vivo* tehnisku un ētisku iemeslu dēļ.

Ir zināms, ka nenobriedušam miokardam piemīt lielāka tolerance pret išēmiju nekā nobriedušam vai pieaugušā sirdij [81,162]. Tomēr lielākā daļa pētījumu par šo tēmu ir veikta uz normālām jeb neizmainītām sirdīm, un nav īsti skaidrs, cik miokards ir izturīgs, ja ilgākā laika posmā uz to ir iedarbojusies cianoze un acidoze. Jāatceras, ka lielākajā daļā gadījumu iedzimto sirdskaišu ķirurģijā nenobriedušais miokards ir cietis no išēmijas ietekmes jau līdz operācijai, tāpēc, domājams, ir daudz jūtīgāks nekā vesels. Kopumā jaundzimušā miokards ir izturīgāks pret hipoksijas ietekmi, bet daudz jūtīgāks pret palielinātu šķidrums daudzumu tajā, kas var būt problēma tajos sirds ķirurģijas centros, kas izmanto miokarda aizsardzībai kristaloīdu kardioplēģijas stratēģiju [72]. Un, līdz ar to, tas akcentē, cik ļoti svarīgi ir ievērot pareizu un „drošu” kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiedienu, ievadot to jaundzimušā sirds vainagartērijās, jo pārāk liels pats par sevi var izraisīt tūsku miokardā, pasliktinot kopējo situāciju.

Antegrādi kardioplēģijas šķīdums bieži tiek ievadīts, tieši infūzijas spiedienu aortas saknē pat nemērot, kas bieži noved pie situācijas, kur miokarda aizsardzībai nepieciešamais šķīdums nonāk sirds vainagartērijās ar lielāku vai mazāku spiedienu nekā plānots, izraisot artēriju bojājumu. Diemžēl jāatzīst, ka arī Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā infūzijas spiediens netika kontrolēts līdz brīdim, kad tika mainīta miokarda aizsardzības stratēģija. Lietojot aukstu kristaloīdu kardioplēģiju, tā iepriekš tika ievadīta aortas saknē manuālas inflācijas rezultātā, nekontrolējot spiedienu, kas noteikti pastiprināja išēmijas radītos bojājumus nenobriedušajā miokardā.

Iedzimto sirdskaišu ķirurģijā, ņemot vērā dažādu sirds ķirurģijas centru pieredzi, eksistē rekomendācijas par vēlamo kardioplēģijas infūzijas spiedienu. Rekomendētais ievadīšanas ātrums aortas saknē ir 30 – 40 mmHg bērniem līdz 10 kg un 40 – 70 mmHg bērniem virs 10 kg [81,162]. Tomēr tās veidotas, vairāk izmantojot klīnikas pieredzi, un mazāk - klīniskus pētījumus. Savukārt citi avoti uzrāda spiedienu 50 – 100 mmHg [24,162].

*Kronon et al.* savā pētījumā uz dzīvniekiem secina, ka jaundzimušo sirds ķirurģijā kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediens nedrīkst pārsniegt 100 mmHg. Un, kas vēl svarīgāk atcerēties, - lielākā daļa jaundzimušo, kam nepieciešama iedzimto sirdskaišu primāra korekcija uzreiz pēc dzimšanas, ir hipoksiski, un tās ietekme ilgstošā laika posmā perinatāli ir noteikti jāņem vērā, izvēloties, ar kādu spiedienu veikt kardioplēģijas šķīduma ievadīšanu sirds vainagartērijās. Autori apgalvo, ka zems infūzijas spiediens nepasargā sirdi no tālāka bojājuma, bet ļauj kardioplēģijai atvieglot hipoksijas un reoksigenizācijas izraisīto bojājumu novēršanu, kā rezultātā tiek pasargāts miokards un asinsvadu endotēlijs no tālāka bojājuma. Tiek pausts uzskats, ka „drošs” infūzijas spiediens ir 30 līdz 50 mmHg un ka tas ir pietiekošs, lai kardioplēģijas šķīdums vienmērīgi izplatītos pa visu miokardu, nodrošinot labu tā aizsardzību. Hipoksija pati par sevi ir ietekmējusi miokardu, un jau nedaudz augstāks (80 to 100 mmHg) var izraisīt šūnu bojājumu, kas postoperatīvi var izpausties kā miokardiāla un vaskulāra disfunkcija sakarā ar tūsku un samazinātu ATP līmeni [94,162].

Līdzīgus rezultātus eksperimentu rezultātā ieguvām arī mēs, jo novērojām, ka infūzijas spiediens 100 mmHg nenobriedušajai sirds ir bīstams un var izraisīt to bojājumu, ņemot vērā biomehāniskās un strukturālās īpašības.

Literatūrā ir sastopami pētījumi par kardioplēģijas šķīduma infūzijas spiediena nozīmi [2,71,72,94,104,105,162], taču lielākā daļa no tiem ir veikti, izmantojot dažādus dzīvnieku modeļus, un ir samērā maz pieejamu datu pat par pieaugušajiem, nemaz nerunājot par jaundzimušajiem. Bez tam nav arī daudz literatūras avotu, kuros būtu aprakstītas sirds vainagartēriju biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības. Ozolante un kolēģi [129,130] ir pētījuši koronāro artēriju biomehāniskās īpašības dažādās vecuma grupās, arī jaundzimušajiem, tomēr bērni nav bijuši galvenais pētnieku mērķis.

Asinsvadu sienas biomehāniskās īpašības ir atkarīgas gan no kolagēna un elastīgajām šķiedrām, gan arī no gludo muskuļu šūnām un fibrozajiem audiem, tāpēc artērijas sienas mehāniskās īpašības ir ļoti svarīgas, jo tās tiešā veidā ietekmē artēriju normālos fizioloģiskos procesus. Vēl vairāk, - tādas īpašības kā spriegums un deformācija ir būtiski faktori, lai saprastu, kā normāli funkcionē kardiovaskulārā sistēma un kā to ietekmē dažādi patofizioloģiski spēki [59,130].

Spiediena un asinsvadu diametra savstarpējā atkarība ir ļoti nozīmīga, jo no tās ir atkarīga spiediena-plūsmas kopīgā ietekme, kas nosaka asins pārvietošanos pa asinsvadiem. Asinsvadu atbilstība jeb spiediena-diametra attiecība ir noteicošs faktors, kas nosaka spiediena-plūsmas nelinearitāti [55,83,130].

*Kassab et al.* novēroja, ka asinsvadu sienīgas biezuma-diametra attiecība palielinās proporcionāli spiediena pieaugumam un ka šķērseniskais vidējais sienas spriegums atjaunojas pēc laika perioda, kurā notiek sienīgas remodelēšanās. Papildus autori atklāja, ka sienīgas deformācija sasniedz savu maksimumu ātrāk nekā spriegums, līdz ar to jādomā, ka asinsvadi ir ievērojami jutīgāki pret izmaiņām deformācijā nekā spriegumā [83]. Eksperimentos mēs novērojām strauju jaundzimušo sirds vainagartērijas sienīgas deformācijas pieaugumu līdz iekšējais spiediens sasniedza 80 – 100 mmHg, savukārt spriegums palielinājās pakāpeniski, bet, tiklīdz iekšējais spiediens pārsniedza 100 mmHg, deformācija pieauga daudz lēnāk, savukārt spriegums un elastības modulis sāka strauji pieaugt.

Jaundzimušajiem uzreiz pēc dzimšanas sirds vainagartērijas ir nenobriedušas. To sienīga ir daudz plānāka, salīdzinot ar pieaugušajiem, nosakot arī asinsvadu biomehāniskās īpašības. Šīs artērijas ir daudz vājākas un vieglāk sabojājamas. Agrīnajā postnatālajā periodā elastīgās artērijas palielinās garumā, diametrā un sienīgas biezumā, kas notiek tieši proporcionāli visa ķermeņa masas un auguma pieaugumam. Intīmas slānis kļūst biezāks, pateicoties asinsvadu gludo muskuļu šūnu migrācijai un proliferācijai, kam seko skleroproteīna un ekstracelulārās matricē sintēze.

Tā kā ir ļoti maz literatūras avotu par spiediena ietekmi uz jaundzimušo sirds vainagartērijām, tika nolemts padziļināti veikt pētījumu par to biomehāniskajām un morfoloģiskajām īpašībām. Kā jau bija sagaidāms, pirmās grūtības, ar kurām mēs sastapāmies, bija eksperimenta materiālu iegūšana. Problēmas radīja gan tas, ka jaundzimušo autopsijas tiek veiktas samērā reti, gan arī tas, ka nāves cēlonis nedrīkstēja būt ar sirdskaiti saistīts, lai neizmainītu eksperimenta rezultātus, jo mērķis eksperimentos bija pētīt normālas sirds vainagartērijas. Bez tam bija jāaskaras arī ar tehniskām grūtībām pie koronāro artēriju izņemšanas jaundzimušajiem, jo to diametrs ir apmēram 2 milimetri un svarīgi bija tās nesabojāt, kā arī ligēt visus sānu atzarojumus. Savukārt pieaugušajiem būtiski bija iegūt artērijas paraugu bez aterosklerotiskās pangas, kas padarītu biomehāniskos mērījumus neobjektīvus. Neskatoties uz visu, tomēr izdevās veikt kopumā 19 eksperimentus. Tabulās 4.5., 4.6. un 4.7. iekļauti mērījumu rezultāti no 10 eksperimentiem, jo divos gadījumos eksperimenta materiāls pamatā tika izmantots strukturāliem izmeklējumiem.

Rezultāti liecināja, ka jaundzimušajiem sakarība starp spiedienu un deformāciju, kā arī starp spriegumu un deformāciju ir nelineāra (4.5.att.). Tika novērots straujš jaundzimušo sirds vainagartērijas sienīgas deformācijas pieaugums līdz iekšējais

spiediens sasniedza 80 – 100 mmHg, savukārt spriegums palielinājās pakāpeniski, taču, tiklīdz iekšējais spiediens pārsniedza 100 mmHg, deformācija pieauga daudz lēnāk, savukārt spriegums un elastības modulis sāka strauji pieaugt (*tabula 4.11., tabula 4.12.*). Bija redzams, ka jaundzimušo sirds vainagartērijas sieniņas stingums sāk strauji pieaugt, salīdzinot ar pieaugušo, brīdī, kad iekšējais spiediens pārsniedz 80 mmHg (*tabula 4.13.*). Kopumā mūsu iegūtie rezultāti liecināja, ka artērijas sieniņas struktūrelementi atrodas maksimālā iestiepuma stāvoklī, iekšējam spiedienam sasniedzot 100 – 120 mmHg, tāpēc, to pārsniedzot, ir iespējams jaundzimušo sirds vainagartērijas bojājums. Līdzīgi secinājumi sastopami arī citu autoru darbos [84,94,162].

Runājot par morfoloģiskajām īpašībām, ir literatūras dati, kuros pētīta infūzijas spiediena ietekme uz ultrastruktūru. Novēroja, ka pēc spiediena 60 mmHg un sekojošās reperfūzijas, šūnas asinsvadu sieniņā nebija bojātas. Pakļaujot to augstākam bez reperfūzijas, endotēlijs bija daļēji atdalījies no ekstracelullārās matricēs, turklāt dažām šūnām novēroja intracelullāru vakuolizāciju un laterālu atdalīšanos no blakus esoša endoteliocīta. Šis bojājums nesniedzās dziļāk esošajos slāņos. Viskaitīgākā situācija, ko autori novēroja, bija augsts infūzijas spiediens ar sekojošu reperfūziju. Šajā gadījumā bija bojāts arī gludo muskuļu šūnu slānis – miocītos novēroja vakuolizāciju, savukārt endotēlija šūnās vēl papildus bija bojāti mitohondriji. Lielos rajonos endotēlija slānī bija notikusi masīva šūnu bojāeja un dzīvo atrāvums no ekstracelullārās matricēs, savukārt muskuļu slānī novēroja pat līdz 30% miocītu masīvu bojājumu [84].

Vēl arī citi autori runā par reperfūzijas izraisītiem strukturāliem bojājumiem, kad ir izmainīta mikrovaskulārā asinsplūsma. Šādu situāciju sauc par „*no-reflow*” fenomenu [90,162], ko izraisa postišēmiskā audu tūska, intersticiāla hemorāģija, aktīva vazokonstrikcija sakarā ar endotēlija izdalīto vazodilatatoru trūkumu un neitrofilu veidotajiem vazokonstriktoriem, kā arī kapilāru obstrukcija ar neitrofilu masām. Tā ir sekundāra miokarda išēmija reperfūzijas laikā, kad atsevišķi miokarda rajoni nesaņem adekvātu asiņu apgādi sakarā mazo asinsvadu bojājumu.

Endotēlija atbilde uz jebkuru spiedienu sākotnēji bija vazokonstrikcija, kura pēc tam mainījās uz vazodilatāciju, bet augsta spiediena gadījumā postišēmiskā atbilde saglabājās vazokonstrikcija. Tas nozīmē, ka bija traucēta NO produkcija endotēlija šūnās, kas savukārt izraisa pazeminātu asinsplūsmu koronārajās artērijās, padziļinot išēmijas radīto ietekmi uz sirds funkciju. Bez tam ir novērots, ka anoksiskas endotēlija šūnas izdala endotelinu, kas ir vazokonstriktors mediators [84,139]. Līdz ar to jāsecina,



ka endotēlijam ir galvenā loma reperfūzijas izraisītajā bojājumā, kas varētu būt asociēta ar pārejošu NO sintēzes disfunkciju un endotelīna izdali [84,162].

Izmeklējot eksperimenta materiāla struktūru gaismas mikroskopā, jaundzimušo sirds vainagartērijām, kas bija pakļauta infūzijas spiediena 120 mmHg ietekmei, tika konstatēta difūza sienīgas sabiezināšanās, iekšējās elastīgās membrānas daļējs vai pilnīgs pārrāvums, kā arī ultrastruktūras dažādu komponentu pārdale pa slāņiem, salīdzinot ar pieaugušo, kur novēroja tikai nelielas pārmaiņas. To vidējā slānī bija attīstījusies tūska, kā arī izjaukta miocītu struktūra un bojāti adventīcijas slāņa *vasa vasorum* (4.7.att.,4.10.att.). Jaundzimušajiem spiediena ietekmē gludie miocīti bija zaudējuši savu kompakumu un cirkulāro sakārtojumu, veidojot nekārtīgi izkaisītas grupas (4.6.att.,4.7.att.). Interesanti, ka šīs vidējā slāņa sabiezēšanas, kas izveidojusies saistībā ar tūska un miocītu slāņa bojājumu, rezultātā tās kopējais izmērs bija izveidojies līdzīgs pieaugušo sirds vainagartērijai (4.8.att.).

Tika konstatētas pārmaiņas šūnu komponentu sakārtojumā asinsvada vidējā un adventīcija slānī. Bija redzams bojājums sienīgas ekstracelulārajā matricē un elastīgajos elementos (4.9.att.,4.10.att.), bet uz robežas starp vidējo un adventīcijas slāni, pēc asinsvada pakļaušanas 100 mmHg spiedienam, nenobriedušajās sirds vainagartērijās novēroja desmīna pozitīvas ar nepareizu, pat zigzagveida sakārtojumu atsevišķas gludo muskuļu šūnas (4.14.att.). Neko no tā nenovēroja pieaugušo preparātos (4.11.att.).

Visbeidzot konstatēja endotēlija šūnu skaita samazināšanos un ievērojamu mikrovaskulārās ultrastruktūras bojājumu sirds vainagartērijas adventīcijas slānī (4.13.att.).

Kopumā ņemot, var teikt, ka eksperimentos iegūtie rezultāti parāda, cik viegli ir sabojāt nenobriedušo koronāro artēriju un kādas dramatiskas izmaiņas ultrastruktūrā var novērot, intraoperatīvi to pakļaujot pārāk lielam kardioplēģijas infūzijas spiedienam. Turklāt jāņem vērā, ka tika pētītas sirdskaites neizmainītas sirds vainagartērijas, tāpēc varētu domāt, ka pat 100 mmHg, kas mūsu eksperimentos, ņemot par pamatu to biomehāniskās un strukturālās īpašības, tika atzīts par spiedienu, kuru pārsniedzot var attīstīties bojājums, iespējams ir bīstams bērniem ar iedzimtu sirdskaiti. Būtu interesanti turpināt pētījumu, iekļaujot tajā arī jaundzimušos, kuriem ir nepieciešama iedzimtas sirdskaites korekcija.

Mūsu eksperimentos tika apstiprinātas arī citu autoru novērotās izmaiņas sirds vainagartēriju ultrastruktūrā [84,90,139,162], pakļaujot tās infūzijas spiedienam.

Iespējams, tam var būt nozīme pacienta tālākajā dzīvē. Pieejami dati, kuros ir pētītas jaundzimušo sirds vainagartērijas un konstatēts, ka pēc asinsvada bojājuma un tam sekojošās tūskas nākamajā fāzē sākas gludo miocītu un nediferencēto šūnu proliferācija, kā rezultātā sieniņa kļūst biezāka [109, 112,113, 121,122, 134]. To var uzskatīt par proaterosklerotiskām izmaiņām, kur vēlāk var veidoties aterosklerotiskā plātnīte. Līdz ar to pastāv iespēja, ka turpmākajā dzīvē pacientam būs lielāks miokarda infarkta risks.

Pamatojoties uz literatūras datiem un eksperimentos iegūtajiem rezultātiem, Bērnu kardioloģijas un kardiķirurgijas klīnikā kardioplēģijas infūzijas spiediens šobrīd tiek stingri kontrolēts. Mērķis ir 60 – 80 mmHg, tomēr stingri nepārsniedzot 100 mmHg, īpaši jaundzimušajiem.

### **5.3.Ar uzglabāšanu saistītās metabolās izmaiņas asins paku sastāvā**

Viena no galvenajām problēmām, kas šobrīd ir aktuāla speciālistiem, kas apkalpo mākslīgās asinsrites aparātu iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, ir – kā pēc iespējas vairāk reducēt kopējo caurulīšu garumu, lai maksimāli mazāks būtu mākslīgās asinsrites primārais pildījums. Lai arī mūsdienās tas ir iespējami daudz saīsināts, kā arī dizainēti mazi oksigenatori, ievērojami samazinot nepieciešamo šķidruma daudzumu, kas vajadzīgs primārajam pildījumam, joprojām tā saglabājas kā problēma bērnu mākslīgajā asinsritē (MAR). Liels šķidruma daudzums pēc MAR uzsākšanas atšķaida bērna asinis, kā rezultātā ievērojami samazinās hematokrīta līmenis, kas savukārt izraisa plazmas proteīnu un recēšanas faktoru daudzuma pazemināšanos, osmotiskā spiediena krišanos (veidojas audu tūska), elektrolītu disbalansu, pastiprinātu stresa hormonu izdalīšanos ar komplementa, balto asinsšūnu un trombocītu aktivāciju, līdz ar to primārajā pildījumā noteikti ir jāiekļauj donora eritrocītu masa. Tomēr arī tam pašam par sevi ir negatīva ietekme, jo svešas asinis var saturēt dažādas vīrusu daļiņas, kā arī jāatceras, ka tās ir kā transplantāts, kas inducē komplementa aktivāciju un transfūzijas reakciju, un var izraisīt akūtu nieru bojājumu jaundzimušajiem pēc sirds operācijas [19]. Bez tam pacientam papildus tiek ievadītas tādas vielas kā laktāts, glikoze, kālijs, kā arī asiņu konservējošās vielas citrāts, fosfāts un dekstroze, tādējādi pēc iespējas būtu jāizvairās no svešu asiņu lietošanas. Tomēr, ņemot vērā hemodilūcijas risku, lielākā daļa iedzimto sirdskaišu ķirurgijas centru primārajā MAR aparāta pildījumā izvēlas iekļaut arī donora eritrocītu masu [76], kaut arī ir klīnikas, kuru tehniskās iespējas ļauj

maksimāli samazināt uzpildīšanai nepieciešamo daudzumu, lai varētu pilnībā izvairīties no asins produktu lietošanas pat pacientiem ar nelielu svaru [140].

Lai arī eritrocītu masas lietošana ir absolūti nepieciešama, lai nodrošinātu piemērotu hematokrīta līmeni un adekvātu audu apgādi ar skābekli bērniem, to lietošana ir asociēta arī ar nopietnu metabolu disbalansu (pH, glikozes un elektrolītu līmeņa izmaiņas), kas var izraisīt nopietnas komplikācijas. Kad asinis tiek uzglabātas, tajās notiek ievērojamas izmaiņas, galvenokārt kālija un laktāta koncentrācijā, kas palielinās, savukārt pH samazinās. Galvenās novirzes no fizioloģiskās normas ir nātrijs, kālijs, glikoze un laktāta daudzumā – novēro kālija un laktāta līmeņa pieaugumu, bet nātrijs un glikozes samazināšanos. Konstatēta tieša korelācija starp eritrocītu masas uzglabāšanas ilgumu un nātrijs, kālijs, glikozes un laktātu koncentrāciju [135].

Lielākā problēma ir palielināts kālija līmenis. Novērots, ka, uzsākot MAR, kura pildījumā iekļauta eritrocītu masa, jaundzimušajiem pieaug sistēmiskais kālijs pat par 3,5 mmol/l [131]. Tā kā eritrocītu membrānas tikai daļēji nodrošina kālija pasīvo difūziju caur tām, transportēšana pamatā notiek ar ATP atkarīgā nātrijs-kālijs sūkņa palīdzību, kura darbībai nepieciešama enerģija, kas savukārt tiek iegūta glikolīzes ceļā. Eritrocītus uzglabājot, pakāpeniski pieaug to membrānu vecums, samazinās ATP sintēze un no tā atkarīgā sūkņa darbība, kā rezultātā intracelulārais kālijs pastiprināti uzkrājas starpšūnu telpā, izraisot hiperkaliēmiju [152]. Sastopami pat gadījumi, kad ilgstoši uzglabātu eritrocītu transfūzija ir izraisījusi jaundzimušā nāvi, galvenokārt hiperkaliēmijas izraisītās sirdsdarbības apstāšanās rezultātā, pat pēc relatīvi svaigu, tikai sešu dienu vecu asiņu pārlišanas [11,57,145]. Ir novērots, ka kālija līmeņa pieaugums un tam sekojoša sirdsdarbības apstāšanās ir tieši atkarīga no ātruma, ar kādu notiek hemotransfūzija [152].

Tā kā eritrocītu masai pakās nav pieejams skābeklis, enerģijas rezerves galvenokārt veidojas anaerobās glikolīzes rezultātā, tāpēc starpšūnu telpā samazinās glikozes, bet palielinās laktāta līmenis, kas izraisa acidozi [76,88,147]. Novērots, ka hiperlaktatēmija cieši saistīta ar pēcooperācijas mirstību pēc sarežģītu sirdskaišu korekcijas, īpaši bērniem un jaundzimušajiem [60,151], jo liecina par sliktu audu perfūziju un samazinātu sirds izviedi, tāpēc papildus tā ievadīšana pacienta organismā var padziļināt acidozi.

Hiperkaliēmija un hiperlaktatēmija, kas ir saistīta ar transfūziju, pati par sevi nav liela problēma. Kas padara to nozīmīgu iedzimto sirdskaišu ķirurģijā, ir tādi nefizioloģiski apstākļi kā hiperglicēmija, hipokalciēmija, hipotermija un acidoze, kas pastiprina papildus ievadītā kālija kardiotoxicitāti. Pirmkārt, pats ķirurģiskās

procedūras radītais stress un šoks organismā izraisa hiperglicēmiju, kas rada seruma osmolalitātes palielināšanos. Tas savukārt izraisa kālija pārvietošanos no šūnām uz starpšūnu telpu. Otrkārt, masīva asiņu pārliešana, kas satur konservantu citrātu, ir saistīta ar hipokalciēmiju, kas savukārt izraisa sirds šūnu membrānu nespēju pazemināt kālija līmeni. Hipotermija palēlina konservanta citrāta noārdīšanos, kas pastiprina hipokalciēmijas radītās izmaiņas šūnās. Treškārt, hipotermiska sirds pati par sevi kļūst jūtīgāka pret kālija toksisko iedarbību [152].

Ir pieejami arī literatūras dati, kuros tiek rekomendēts eritrocītus pirms lietošanas jaundzimušajiem izskalot autotransfūzijas iekārtā [106], jo ir novērots, ka pēc šādas apstrādes ievērojami uzlabojas eritrocītu masas kvalitāte – samazinās kālija, laktāta un glikozes līmenis, bet palielinās hematokrīts. Līdz ar to ir iespējams samazināt nepieciešamo eritrocītu paku skaitu, kas vajadzīgs MAR aparāta primārajam pildījumam. *Swindel et al.* [158] norāda, ka, tā kā jaundzimušajiem tiek izmantoti apstaroti eritrocīti, lai samazinātu transfūzijas izraisīto imūno reakciju, šis process pats par sevi izraisa vēl papildus kālija koncentrācijas pieaugumu, jo šūnu membrānas ir kļuvušas vājākas, ļaujot papildus kālijam nokļūt ekstracelullārajā telpā. Bez tam pirms eritrocītu apstarošanas procesa tie tiek uzglabāti apmēram divas nedēļas, kā rezultātā ir pieaudzis laktātu līmenis. Līdz ar to ir novērota ievērojami paaugstināta kālija un laktātu koncentrācija šādās eritrocītu pakās [22,154,155], kas rada papildus risku dažādām komplikācijām jaundzimušajiem, tāpēc tiek rekomendēts eritrocītus pirms lietošanas jaundzimušajiem izskalot autotransfūzijas iekārtā. Savukārt citi autori apgalvo, ka eritrocītu masas skalošana pirms mākslīgās asinsrites nekādi neietekmē agrīnā pēcoperācijas perioda gaitu [15].

Tomēr ir arī pētījumi, kas neapstrīd ciešo korelāciju starp eritrocītu masas uzglabāšanas ilgumu un hiperkaliēmiju, taču tas nekādi neietekmē pacienta ar svaru zem 10 kilogramiem sistēmiskā kālija koncentrāciju, jo aparatūra līdz MAR uzsākšanai ir jau paguvusi neitralizēt lieko tā daudzumu [44]. Bet *Vohra et al.* [164] ir izpētījuši, ka vienīgā situācija, kad eritrocītu paku kālijs varētu ietekmēt sistēmiskā kālija daudzumu, ir pacientiem ar svaru zem pieciem kilogramiem, tomēr arī tikai tad, ja lietoti apstaroti eritrocīti, kas papildus izraisa kālija koncentrācijas pieaugumu.

Lielākā daļa iedzimto sirdskaišu ķirurģijas centru izvēlas primārajā MAR aparāta uzpildījumā iekļaut eritrocītu masu, kas būtu pēc iespējas svaigāka, lai izvairītos no dažādām komplikācijām, ko varētu jaundzimušajiem izraisīt papildus kālija, glikozes un laktāta ievadīšana organismā, tāpēc, lai uzlabotu MAR kvalitāti, arī Bērnu kardioloģijas

un kardiokirurģijas klīnikā tika uzsākts nopietni izvērtēt primārajā pildījumā iekļauto eritrocītu masas svaigumu.

Tā kā ļoti problemātiski bija pārliecināt Bērnu klīniskās universitātes atbildīgos dienestus par svaigu asins preparātu nepieciešamību iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, tika nolemts uzsākt pētījumu par metabolām izmaiņām asins pakās, atkarībā no to vecuma. Kā liecināja pētījuma rezultāti, statistiski nozīmīgi pieauga atšķirība abās grupās gan kālija ( $7,4 \pm 2,9$  pret  $10,2 \pm 3,3$ ;  $z=4,28$ ,  $p<0,0001$ ), gan laktātu koncentrācijā ( $7,7 \pm 2,2$  pret  $10,5 \pm 2,2$ ;  $z=5,19$ ,  $p<0,0001$ ), nātrija līmenī novēroja mazāk nozīmīgu atšķirību ( $136,5 \pm 5,2$  pret  $133,1 \pm 8,3$ ;  $z=2,16$ ,  $p<0,05$ ), bet glikozes līmenī ( $366,9 \pm 65,3$  pret  $349,4 \pm 67,7$ ;  $z=1,25$ ,  $p=0,1583$ ) netika novērotas nozīmīgas pārmaiņas (*tabula 4.16.*). Tāpat, līdzīgi kā *Ratcliffe et al.* [135], novēroja lineāru kālija un laktātu koncentrācijas pieaugumu abās grupās, atkarībā no eritrocītu masas uzglabāšanas ilguma (*4.15.att., 4.16.att., 4.17.att., 4.18.att.*). Pētījumos iegūtie rezultāti bija līdzīgi daudziem literatūras avotos sastopamiem [22,76,88,135,147,152,154,155] un palīdzēja pārliecināt slimnīcas atbildīgos dienestus, kas nodarbojas ar asins preparātu sagādāšanu, par maksimāli svaigu eritrocītu nepieciešamību iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.

## 6. SECINĀJUMI

1. Abas kardioplēģijas metodes - gan auksta asiņu, gan auksta kristaloīdu - ir efektīvas un nodrošina labu miokarda aizsardzību iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.
2. Auksta asiņu kardioplēģija nodrošina labāku miokarda aizsardzību nekā auksta kristaloīdu tieši jaunākiem bērniem ar mazāku svaru, kā arī ar garāku paredzamo aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiku. Līdz ar to tai ir jābūt kā izvēles metodei sarežģītāku iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.
3. Jaundzimušo sirds vainagartērijas, salīdzinot ar pieaugušo, pie iekšējā spiediena, kas pārsniedz 100 mmHg (13,33 kPa), tiek pakļautas nozīmīgai deformācijai, elastības modulis to sienā ievērojami pieaug. Izveidojas ievērojams aploces spriegums un liela deformācija, kas izraisa sienas bojājumu.
4. Histoloģiski, pakļaujot nenobriedušās koronārās artērijas infūzijas spiedienam lielākam par 100 mmHg (13,33 kPa), konstatē tādas nozīmīgas izmaiņas to ultrastruktūrā kā difūza sienas sabiezināšanās, iekšējās elastīgās membrānas daļējs vai pilnīgs pārrāvums, kā arī dažādu komponentu pārdale pa slāņiem. Pieaugušo sirds vainagartērijās novēro tikai nelielas pārmaiņas to struktūrā.
5. Pamatojoties uz jaundzimušo sirds vainagartēriju biomehāniskajām un morfoloģiskajām īpašībām, kardioplēģijas infūzijas spiediens to koronārajās artērijās nedrīkst pārsniegt 100 mmHg (13,33 kPa), lai neizraisītu strukturālu bojājumu.
6. Pastāv tieša korelācija starp kālija un laktātu koncentrāciju, un eritrocītu masas pakas vecumu, kā arī novēro lineāru to pieaugumu, palielinoties šim uzglabāšanas ilgumam.
7. Eritrocītu masas pakām, kuras izmanto mākslīgās asinsrites aparāta primārai uzpildīšanai iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, jābūt pēc iespējas svaigākām ar īsāku uzglabāšanas laiku, lai izvairītos no nevēlamām papildus komplikācijām.

## 7. PRAKSTISKAS REKOMENDĀCIJAS

1. Tā kā abas kardioplēģijas metodes - gan auksta asiņu, gan auksta kristaloīdu - ir efektīvas un nodrošina labu miokarda aizsardzību iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, tās var izmantot bez ierobežojumiem iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.
2. Auksta asiņu kardioplēģija nodrošina labāku miokarda aizsardzību tieši jaunākiem bērniem ar mazāku svaru, kā arī ar garāku paredzamo aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiku, tāpēc tai ir jābūt kā izvēles metodei sarežģītāku iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās. Vecāku bērnu ar lielāku svaru gadījumos, kā arī vienkāršāku iedzimto sirdskaišu korekcijai nav būtiskas atšķirības, kuru no miokarda intraoperatīvās aizsardzības stratēģijām izmantot.
3. Pamatojoties uz jaundzimušo sirds vainagartēriju biomehāniskajām un morfoloģiskajām īpašībām, stingri kontrolēt kardioplēģijas šķīduma ievadīšanas spiedienu. Mērķis ir 60 – 80 mmHg. Tomēr tas nedrīkst pārsniegt 100 mmHg, īpaši jaundzimušajiem, lai neizraisītu sirds vainagartērijas ultrastruktūras bojājumu.
4. Eritrocītu masas pakām, kuras izmanto mākslīgās asinsrites aparāta primārai uzpildīšanai iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās, jābūt pēc iespējas svaigākām ar īsāku uzglabāšanas laiku pirms to izmantošanas, lai izvairītos no nevēlamām papildus komplikācijām. Tomēr tās nedrīkst būt vecākas par piecām dienām.

## 8. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abah U, Garfield Roberts P, Ishaq M, De Silva R. Is cold or warm blood cardioplegia superior for myocardial protection? // *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(6): 848-55
2. Aldea SG, Austin ER, Flynn AE et al. Heterogeneous delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery disease // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 345-53
3. Amark K, Berggren H, Bjork K, et al. Myocardial metabolism is better preserved after blood cardioplegia in infants // *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 172 – 8
4. Amark K, Berggren H, Bjork K, et al. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery // *Ann Thorac Surg* 2005; 80(3): 989 – 94
5. Ando J, Yamamoto K. Effects of shear stress and stretch on endothelial function // *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(5): 1389-1403
6. Angeli E. The crystalloid cardioplegia: advantages with a word of caution // *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011; 30: S17-S19
7. Aoki M, Nomura F, Mayer JE Jr. Interactions between preischemic hypothermia and cardioplegic solutions in the neonatal lamb heart // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(3): 822-8
8. Aoki M, Kawata H, Mayer JE Jr. Coronary endothelial injury by cold crystalloid cardioplegic solution in neonatal lambs // *Circulation* 1992; 86(5 Suppl): II346-51
9. Baker JE. Oxidative stress and adaptation of the infant heart to hypoxia and ischemia // *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 432-429
10. Baker JBR, Bentall HH, Dreyer B. Arrest of isolated heart with potassium citrate // *Lancet* 1957; 21: 555 – 559
11. Bazz EM, Kanazi GE, Mahfouz RA, Obeid MY. An unusual case of hyperkalaemia-induced cardiac arrest in a pediatric patient during transfusion of a „fresh” 6-day-old blood unit // *Transfus Med* 2002; 12(6): 383 – 6
12. Bessho R, Chambers DJ. Myocardial protection with oxygenated esmolol cardioplegia during prolonged normothermic ischemia in rats // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(2): 340-51



13. Bigelow WG, Mustard WT, Evans LG. Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1954; 28(5): 463-80
14. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature // *Ann Surg* 1950; 132(5):849-66
15. Boks RH, Golab HD, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Washing of irradiated red blood cells in paediatric cardiopulmonary bypass: is it clinically useful? A retrospective audit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Feb; 41(2): 283-6
16. Bökenkamp R, Raz V, Venema A, DeRuiter MC, van Munsteren C, Olive M, Nabel EG, Gittenberger-de Groot AC. Differential temporal and spatial progerin expression during closure of the ductus arteriosus neonates // *PLoS ONE* 2011; 6(9): e23975
17. Bolling K, Kronon M, Allen BS, Wang T, Ramon S, Feinberg H. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of blood versus crystalloid cardioplegia // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(6): 994-1003
18. Bolling K, Kronon M, Allen BS, Ramon S, Wang T, Hartz RS, Feinberg H. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1193-200
19. Bojan M, Vicca S, Boulat C, Gioanni S, Pouard P. Aprotinin, transfusions, and kidney injury in neonates and infants undergoing cardiac surgery // *Br J Anaesth* 2012; 108(5): 830-7
20. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis // *J Cardiovasc Surg* 1975; 16(3): 241-60
21. Brock R, Ross DN. Hypothermia. III. The clinical application of hypothermic technique // *Guys Hosp Rep* 1955; 104(2): 99 - 113
22. Brugnara C, Churchill WH. Effect of irradiation on red cell cation content and membrane transport // *Transfusion* 1992; 32(3): 247-51
23. Buckberg GD, Beyersdorf F, Kato NS. Technical considerations and logic of antegrade and retrograde blood cardioplegic delivery // *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5: 125-33

24. Buckberg GD. Myocardial protection: an overview // *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5: 98 – 106
25. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73(1): 87-94
26. Caputo M, Modi P, Imura H, Pawade A, Parry AJ, Suleiman MS, Angellini GD. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: a randomized controlled trial // *Ann Thorac Surg* 2002;74(2): 530-4
27. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE. Myocardial preservation in the immature heart // In: Castaneda AR, Jonas AR, Mayer JE, Hanley FL. *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant*. 1st ed. USA: W.B.Saunders Company; 1994: 41-54
28. Charles O. Murphy, Pan-Chih, John Parker Gott, Robert A. Guyton. Microvascular Reactivity After Crystalloid, Cold Blood, and Warm Blood Cardioplegic Arrest // *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1021-1027
29. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L, Corda R, Bacha E. Single dose myocardial protection technique utilizing del nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures // *Perfusion* 2012; 27(2): 98-103
30. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, Holtby HM, Cox PN, Smallhorn JF, Van Arsdell GS, Redington AN. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans // *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11): 2277-82
31. Chunyan H, Hongmei G, Wenjun Z, Mariuxi M, Weinian S., Meijing W. SDF-1/CXCR4 mediates acute protection of cardiac function through myocardial STAT3 signaling following global ischemia/reperfusion injury // *AJP-Heart* October 2011; 301(4): H1496-H1505
32. Codd JE, Barner HB, Pennington DG, Merjavy JP, Kaiser GC, Devine JE, Willman VL. Intraoperative myocardial protection: a comparison of blood and asanguineous cardioplegia // *Ann Thorac Surg* 1985; 39(2): 125-33
33. Cooley DA, Ruel GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: „stone heart” // *Am J Cardiol* 1972; 29: 575 – 577

34. Dehina L, Descotes J, Tabib A, Bui-Xuan B, Dizerens N, Blanc-Guillemaud V, Lerond L, Timour Q. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischaemia in pig // *Heart* 2011; 97: e8
35. Dole WP. Autoregulation of the coronary circulation // *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 293-323
36. Drewnowska K, Clemo HF, Baumgarten CM. Prevention of myocardial intracellular edema induced St.Thomas cardioplegic solution // *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23: 1215 – 21
37. Durandy Y. Warm Pediatric Cardiac Surgery // *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18: 386-395
38. Durandy Y. Pediatric myocardial protection // *Curr Opin Cardiol* 2008; 23(2): 85-90
39. Durandy Y, Hulin S. Intermittent warm blood cardioplegia in the surgical treatment of congenital heart disease: clinical experience with 1400 cases // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(1): 241-6
40. Endo J, Sano M, Katayama T, Hishiki T, Shinmura K, Morizane S, Matsuhashi T, Katsumata Y, Zhang Y et al. Metabolic remodeling induced by mitochondrial aldehyde stress stimulates tolerance to oxidative stress in the heart // *Circ Res* 2009; 105(11): 1118-27
41. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis // *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 912-9
42. Fannelop T, Dahle GO, Salminen PR, Moen CA, Matre K, Monstad A, Eliassen F, Segada L, Grong K. Multidose cold oxygenated blood is superior to a single dose of Bretschneider HTK-cardioplegia in the pig // *Ann Thorac Surg* 2009; 87(4): 1205-13
43. Fey KH, Follete DM, Mulder DG, Maloney JV Jr, Buckenberg GD. Reduction of myocardial reperfusion damage using hypocalcemic, hyperkalemic, alkaline blood during post-ischemic oxygen resaturation // *Chir Forum Exp Klin Forsch* 1979; 39-42
44. Fleming JM, Remenapp RT, Bartlett RH, Annich GM. Hyperkalemia of the blood-primed ECLS circuit does not result in post-initiation hyperkalemia in infants // *Perfusion* 2006; 21(3): 173 – 177

45. Follete DM, Fey K, Buckberg GD, Helly JJ Jr, Steed DL, Foglia RP, Maloney JV Jr. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82(2): 221-38
46. Follete D, Fey K, Becker H, Foglia R, Steed D, Mulder DG, Buckberg GD. Superiority of blood cardioplegia over asanguinous cardioplegia-an experimental and clinical study // *Chir Forum Exp Klin Forsch* 1980: 279-83
47. Follete D, Fey K, Livesay J, Maloney JV Jr, Buckberg GD. Studies on myocardial reperfusion injury.I.Favorable modification by adjusting reperfusate pH. *Surgery* // 1977 Jul; 82(1): 149-55
48. Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD, Mickle DA, Madonik MM, Ivanov J, Harding R, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR. A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88(5 Pt 1): 726-41
49. Fuji M, Chambers DJ. Cardioprotection with esmolol cardioplegia: efficacy as a blood-based solution // *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Jun 19; PMID: 22715477
50. Gay WA Jr, Ebert PA. Functional, metabolic, morphologic effects of potassium-induced cardioplegia // *Surgery* 1973; 74: 284 – 290
51. Gayheart PA, Vinten-Johansen J, Johnston WE, et al. Oxygen requirements of the dyskinetic myocardial segment // *Am J Physiol* 1989; 257: H1184 - H1191
52. Goldstein SM, Nelson RL, McConnell DH, Buckberg GD. Effects on conventional hypothermic ischemic arrest and pharmacological arrest on myocardial supply/demand balance during aortic cross-clamping // *Ann Thorac Surg* 1977; 23(6): 520-8
53. Griep RB, Stinson EB, Oyer PE, Copeland JG, Shumway NE. The superiority of aortic cross-clamping with profound local hypothermia for myocardial protection during aorta-coronary bypass grafting // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 995
54. Griep RB, Stinson EB, Shumway NE. Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg* Jul 1973; 66: 731
55. Gupta BS, Kasyanov VA. Biomechanics of human common carotid artery and design of novel hybrid textile compliant vascular grafts // *Journal of Biomedical Materials Research* 1997; 34: 341-349

56. Guru V, Omura J, et al. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials // *Circulation*. 2006; 4; 114(1 Suppl): I331 – 8
57. Hall TL, Barnes A, Miller JR, et al. Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels // *Transfusion* 1993; 33(7): 606 – 9
58. Handy J, Jr., B. Hugh Dorman, Martyn J. Cavallo, Robert B. Hinton, Raymond C. Roy, Fred A. Crawford, Francis G. Spinale. Direct effects of oxygenated crystalloid or blood cardioplegia on isolated myocyte contractile function // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1064-72
59. Hayash K, Stergiopoulos N, Meister JJ et al. Techniques in the determination of the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls // *M Properties* 2001; doi:166.111.30.161
60. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ, Murdoch IA. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery // *Arch Dis Childhood* 1997; 77: 235-8
61. He GW, Yang CQ, Rebeyka IM, Wilson GJ. Effects of hyperkalemia on neonatal endothelium and smooth muscle // *J Heart Lung Transplant* 1995; 14(1 Pt 1): 92-101
62. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the rat // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79(1): 39-43
63. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest // *Circulation* 1976; 54: 193 – 202
64. Heying R, Wehage E, Schumacher K, Tassani P, Haas F, Lange R, Hess J, Seghaye MC. Dexamethasone pretreatment provides antiinflammatory and myocardial protection in neonatal arterial switch operation // *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 869-76
65. Hiramatsu T, Forbess JM, Miura T, Mayer JE Jr. Effect of L-arginine cardioplegia on recovery of neonatal lamb hearts after 2 hours of cold ischemia // *Ann Thorac Surg* 1995; 60(5): 1187-92
66. Ibrahim MF, Venn GE, Young CP, Chambers DJ. A clinical comparative study between crystalloid and blood-based St. Thomas' hospital cardioplegic solution // *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(1): 75-83

67. Ihken K, Morita K, Buckberg GD. New approaches to blood cardioplegic delivery to reduce hemodilution and cardioplegic overdose // *J Card Surg* 1994; 9: 26 – 36
68. Ikari Y, McManus BM, Kenyon J, Schwartz SM. Neonatal intima formation in the human coronary artery // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2036-2040
69. Imura H, Caputo M, Parry A, Pawade A, Angellini GD, Suleiman MS. Age-dependent and hypoxia-related differences in myocardial protection during pediatric open heart surgery // *Circulation* 2001; 103(11): 1551-6
70. 3rd International Course on Extracorporeal Perfusion Technologies. Milan, April 6th – 8th, 2006 kursu materiāli.
71. Irtun O, Sorlie D. High cardioplegic perfusion pressure entails reduced myocardial recovery // *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 358-362
72. Irtun O, Sorlie D. Delivery pressure of the cardioplegic solution influences myocardial protection // *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 139-142
73. Ishiyama N, Morita S, Nishida T et al. Different response in adult and neonatal hearts to changes in coronary perfusion pressure // *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 13-18
74. Iverson LI, Young JN, Ennix CL Jr, Ecker RR, Moretti RL, Lee J, Hayes RL, Farrar MP, May RD, Masterson R. Myocardial protection: a comparison of cold blood and cold crystalloid cardioplegia // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87(4): 509-16
75. Jacocks MA, Weiss M, Guyton RA, Jacobs ML, O'Keefe DD, Geffin GA, Daggett WM. Regional myocardial protection during aortic cross-clamp ischemia in dogs: calcium-containing crystalloid solutions // *Ann Thorac Surg* 1981; 31(5): 454-63
76. Jaggars J, Shearer IR, Ungerleider RM. Cardiopulmonary bypass in infants and children. In: Gravlee P.Glenn, Richard F.Davis, Mark Kurusz, Joe R.Utley. *Cardiopulmonary bypass*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2000; 214 – 264
77. Jin Z, Duan W, Chen M, Yu S, Zhang H, Feng G, Xiong L, Yi D. The myocardial protective effects of adenosine pretreatment in children undergoing cardiac surgery: a randomized controlled clinical trial // *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(5): e90-6

78. Jin-Tae K, Young-Hee P, Young-Eun C, Hyo-Jin B, Hee-Soo K, Chong-Sung K, Hong-Gook L, Woong-Han K, Jeong-Ryul L, Yong-Jin K. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients // *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1943-1948
79. Jinping L, Zhengyi F, Ju Z, Bo L, Cun L. The myocardial protection of HTH cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery // *ASAIO Journal* 2008; 54: 470-3
80. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. Arnold Publishers. London, 2004
81. Jones T, Elliot J. M. Perfusion Techniques // In: Stark F, Jaroslav, Marc R. de Leval, Victor T. Tsang. *Surgery for Congenital Heart Defects*. 3rd ed West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2006; 167 – 186
82. Julia PL, Buckberg GD, Acar C, Partington MT, Sherman MP. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XXI. Reperfusate composition: superiority of blood cardioplegia over crystalloid cardioplegia in limiting reperfusion damage – importance of endogenous oxygen free radical scavengers in red blood cells // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(2): 303-13
83. Kassab GS. Biomechanics of the cardiovascular system: the aorta as an illustratory example // *J R Soc Interface* 2006; 3: 719-740
84. Katayama O, Amrani M, Ledingham S, Jayakumar J, Smolenski RT, Severs N, Rothery S, Yacoub MH. Effect of cardioplegia infusion pressure on coronary artery endothelium and cardiac mechanical function // *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 751-762
85. Katz AM, Tada M. The „stone” heart and other challenges to the biochemist // *Am J Cardiol* 1977; 39: 1073 – 1077
86. Kawata H, Sawatari K, Mayer JE Jr. Evidence for the role of neutrophils in reperfusion injury after cold cardioplegic ischemia in neonatal lambs // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103(5): 908-17
87. Kay HR, Levine FH, Fallon JT, Grotte GJ, Butchart EG, Rao S, McEnany MT, Austen WG, Buckley MJ. Effect of cross-clamp time, temperature, and cardioplegic agents on myocardial function after induced arrest // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76(5): 590-603

88. Keidan I, Amir G, Mandel M, Mishali D. The metabolic effects of fresh versus old stored blood in the priming of cardiopulmonary bypass solution for pediatric patients // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(4): 949 – 52
89. Kirsch U, Rodewald G, Kalmar P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63: 121
90. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The „no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog // *J Clin Invest* 1974; 54: 1496 – 1508
91. Krause SM, Hess ML. Characterization of cardiac sarcoplasmic reticulum dysfunction during short-term normothermic global ischemia // *Circ Res* 1985; 55: 176 – 84
92. Kronon MT, Allen BS, Halldorsson A, Rahman S, Barth MJ, Ilbawi M. Delivery of a non-potassium modified maintenance solution to enhance myocardial protection in stressed neonatal hearts: a new approach // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(1): 119-29
93. Kronon MT, Allen BS, Hernan J, Halldorsson AO, Rahman S, Buckberg GD, Wand T, Ilbawi MN. Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection // *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2285-91
94. Kronon M, Bolling KS, Allen BS et al. The importance of cardioplegic infusion pressure in neonatal myocardial protection // *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1358-1364
95. Kronon M, Bolling KS, Allen BS, Rahman S, Wang T, Halldorsson A, Feinberg H. The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(6): 1010-9
96. Lacis AT, Feldmane LE, Zaltsmane VK, Volkolakov YaV. Histochemical and ultrastructural assessment of myocardial protection in the control of congenital valvular defects under cardioplegic conditions // *Cardiology Moscow* 1985; 7
97. Lacis AT, Breicis JH, Kalnins JR. Gerät zur Oberflächenkühlung und Wiedererwärmung für Operationen am „trockenen” Herzen bei Säuglingen und Kleinkindern unter Anwendung der milden und tiefen Hypothermie // *Zbl Chir* 1975; 100: 1328-1332
98. Lacis AT, Korzan VA, Volkolakov YaV, Breicis YuG, Makene VD. Changes of certain biochemical indices of blood serum during the heart occlusion in deep hypothermia // *Clinical and experimental work* 1973; 20/III



99. Lam CR, Gahagan T, Sergeant C, et al. Acetylcholine-induced asystole // In: Allen JG. Extracorporeal circulation. Springfield, IL: Thomas Publisher; 1958; 451 – 458
100. Langer GA. Sodium-calcium exchange in the heart // *Ann Rev Physiol* 1982; 44: 435 – 49
101. Lee SW, Won JY, Lee HY, Lee HJ, Youn SW, Lee JY, Cho CH, Cho HJ, Oh S, Chae IH, Kim HS. Angiotensin-1 protects heart against ischemia/reperfusion injury through VE-cadherin dephosphorylation and myocardial integrin- $\beta$ 1/ERK/caspase-9 phosphorylation cascade // *Mol Med* 2011; 17(9-10): 1095-1106
102. Lee JR. Myocardial Protection in Children. Seoul National University Children's Hospital. Internet materials.
103. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Choi YH, Chang W, Wittwer T, Madershahian N, Wassmer G, Wahlers T. Myocardial protection in cardiac surgery patients requiring prolonged aortic cross-clamp times: a single-center evaluation of clinical outcomes comparing two blood cardioplegic strategies // *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010; 51(6): 895-905
104. Lindal S, Gunnes S, Ytrehus K et al. Amelioration of reperfusion injury following hypothermic, ischemic cardioplegia in isolated, infarcted rat hearts // *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 33-39
105. Lindal S, Gunnes S, Lund I et al. Ultrastructural changes in rat hearts following cold cardioplegic ischemia of differing duration and differing modes of reperfusion // *Scand J Cardiovasc Surg* 1990; 24: 213-222
106. Liu J, Ji B, Feng Z, et al. The effect of preprocessing stored red blood cells on neonates undergoing corrective cardiac surgery // *ASAIO J* 2007; 53(6): 680 – 3
107. Martin J, Krause M, Benk C, Lutter G, Siegenthaler M, Beyersdorf F. Blood cardioplegia filtration // *Perfusion* 2003; 18: 75-80
108. Marzak J, Nowicki R, Kulbacka J, Sazko J. Is remote ischaemic preconditioning of benefit to patients undergoing cardiac surgery? // *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(5): 634-9
109. Matturri L, Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L. Intimal preatherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers // *J Thromb Haemost* 2003; 1(10): 2234-2238

110. Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia // *Ann Thorac Surg* 1995; 60(3): 819-23
111. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH. Elective cardiac arrest // *Lancet* 1955; 2: 21 – 22
112. Milei J, Grana DR, Navari C, Azzato F, Guerri-Gutenberg RA, Ambrosio G. Coronary intimal thickening in newborn babies and  $\leq 1$ -year old infants // *Angiology* 2010; 61(4): 350-6
113. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Matturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions // *Can J Cardiol* 2008; 24(2): 137-141
114. Milerova M, Charvatova Z, Skarka I, Ostadalova I, Drahota Z, Fialova M, Ostadal B. Neonatal cardiac mitochondria and ischemia/reperfusion injury // *Mol Cell Biochem* 2010; 335: 147-153
115. Modi P, Suleiman SM, Reeves BC, et al. Changes in myocardial free amino acids during pediatric cardiac surgery: a randomised trial of three cardioplegic techniques // *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(1): 41 – 8
116. Modi P, Suleiman MS, Reeves BC, Pawade A, Parry AJ, Angellini GD, Caputo M. Basal metabolic state of hearts of patients with congenital heart disease: the effects of cyanosis, age, and pathology // *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1710-6
117. Modi P, Suleiman MS, Reeves B, et al. Myocardial metabolic changes during pediatric cardiac surgery: a randomized study of 3 cardioplegic techniques // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(1): 67 – 75
118. Molina JE, Galliani CA, Einzig S, Bianco R, Rasmussen T, Clack R. Physical and mechanical effects of cardioplegic injection on flow distribution and myocardial damage in hearts with normal coronary arteries // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 870-7
119. Morales AR, Fine G, Taber RE. Cardiac surgery and myocardial necrosis // *Arch Pathol* 1967; 83(1): 71 – 9
120. Mullen JC, Christakis GT, Weisel RD, Fremes SE, Ivanov J, Madonik MM, Houle S, McLaughlin PR. Late postoperative ventricular function after blood and crystalloid cardioplegia // *Circulation*. 1986; 74(5 Pt 2): III89-98
121. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis. Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings

- followed by macrophage infiltration // *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2007; 27(5): 1159-1165
122. Nakashima Y, Chen YX, Kimukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from early stage // *Virchows Arch* 2002; 441(3): 279-288
123. Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Maloney JV Jr, Buckberg GD. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. V. Profound topical hypothermia during ischemia in arrested hearts // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73(2): 201-7
124. Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Maloney JV Jr, Buckberg GD. Improved myocardial performance after aortic cross clamping by combining pharmacological arrest with topical hypothermia // *Circulation* 1976; 54(6 Suppl): III11-6
125. Nikas DJ, Ramadan FM, Elefteriades JA. Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection // *Ann Thorac Surg* 1998; 65(1): 28-31
126. Nomura F, Forbess JM, Mayer EJ. Effects of Hot shot on recovery after hypothermic ischemia in neonatal lambs // *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42(1): 1-7
127. Nomura F, Aoki M, Forbess JM, Mayer JE Jr. Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs // *Circulation* 1994; 90(5 Pt 2 ): II321-7
128. Oliveira MS, Floriano EM, Mazin SC, Martinez EZ, Vicente WV, Peres LC, Rossi MA, Ramos SG. Ischemic myocardial injuries after cardiac malformation repair in infants may be associated with oxydative stress mechanisms // *Cardiovasc Pathol* 2011; 20: e43-e52
129. Ozolanta I, Kasjanovs V, Purina B. Features of biomechanical properties of human coronary arteries // *Mechanics of Composite Materials* 1999; 35(2): 155-168
130. Ozolanta I, Tetere G, Purinya B et al. Changes in the mechanical properties, biochemical contents and wall structure of the human coronary arteries with age and sex // *Medical Engineering and Physics* 1998; 20: 525-533

131. Parshuram CS, Joffe AR. Prospective study of potassium-associated acute transfusion events in paediatric intensive care // *Paediatr Crit Care Med* 2003; 4(1): 65-8
132. Peng YW, Buller CL, Charpie JR. Impact of N-acetylcysteine on neonatal cardiomyocyte ischemia-reperfusion injury // *Pediatr Res* 2011; 70(1): 61-6
133. Poncelet AJ, van Steenberghe M, Moniotte S., Detaille T, Beauloye C, Bertrand L, Nassogne MC, Rubay JE. Cardiac and neurological assessment of normothermia/warm blood cardioplegia vs hypothermia/cold crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery: insight from a prospective randomized trial // *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1384-1390
134. Rapola J, Pesonen E. Coronary artery changes in newborn babies. A histological and electron microscopical study // *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1977; 85(3): 286-96
135. Ratcliffe JM, Elliot MJ, Wyse RK, et al. The metabolic load of stored blood. Implications for major transfusions in infants // *Arch Dis Child* 1986; 61: 1208 – 1214
136. Roman BL, Pekkan K. Mechanotransduction in embryonic vascular development // *Biomech Model Mechanobiol* 2012; DOI: 10.1007/s10237-012-0412-9
137. Rosenfeldt FL. The relationship between myocardial temperature and recovery after experimental cardioplegic arrest // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 656 – 666
138. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Edwards H, Bugyi H. Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84(5): 667-77
139. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine model endothelium // *J Physiol* 1985; 364: 45-56
140. Rubatti M, Durandy Y. Prolonged warm ischemia for transfusion-free arterial switch and ventricular septal defect surgery in a 4.5-Kg baby // *Perfusion* 2012; 27(3): 230-4
141. Sa M, Ruenda F, Ferraz P, Chalegre S, Vasconcelos F, Lima R. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial

- protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials // *Perfusion* 2012; PMID:0267659112453754
142. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA. End-systolic pressure/volume ratio: a new index for ventricular contractility // *Am J Cardiol* 1977; 40: 748 - 753
143. Samuel J, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2008; 7: 491 – 498
144. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective // *Biol Neonate* 2005; 88: 228-236
145. Scanlon JW, Krakaur R. Hyperkalemia following exchange transfusion // *J Paediatr* 1980; 96: 108-10
146. Schoen FJ, Cotran RS. Blood vessels // In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic basis of disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; 493-542
147. Schroeder TH, Hansen M. Effects of fresh versus old stored blood in the priming solution on whole blood lactate levels during pediatric cardiac surgery // *Perfusion* 2005; 20(1): 17 – 9
148. Scrascia G, Guida P, Rotunno C, De Palo M, Mastro F, Pignatelli A, de Luca Tuppiti Schinosa L, Paparella D. Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia // *Perfusion* 2011; 26(5): 427-33
149. Shahzad G. Raja. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery? // *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 498-499
150. Shumway NE, Lower RR. Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest // *Surg Forum* 1960; 10: 563-6
151. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser JG. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open-heart surgery // *Intens Care Med* 1996; 22: 1418-23
152. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series // *Anesth Analg* 2008; 106: 1062 – 9

153. Solberg R, Enot D, Deigner H-P, Koal T, Scholl-Burgi S, Keller M. Metabolomic analyses of plasma reveals new insights into asphyxia and resuscitation in pigs // *PLoS ONE* 2010; 5: e9606
154. Strauss RG. Data-driven blood banking practices for neonatal red blood cells transfusions // *Transfusion* 2000; 40: 1528-40
155. Sumpelmann R, Schurholz T, Thoms E, Hausdorfer J. Acid-base, electrolyte and metabolite concentrations in packed red blood cells for major transfusion in infants // *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 169-73
156. Suominen PK, Keski-Nisula J, Tynkkynen P, Kantoluoto S, Olkkola KT, Mildh L. The effect of tepid amino acid-enriched induction cardioplegia on the outcome of infants undergoing cardiac surgery // *Perfusion* 2012; 27(4): 338-44
157. Szabo G, Seres L, Soos P, Gorenflo M, Merkely B, Horkay F, Karck M, Radovits T. Tetrahydrobiopterin improves cardiac and pulmonary function after cardiopulmonary bypass // *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 695-700
158. Swindell CG, Barker TA, McGuirk SP, et al. Washing of irradiated red blood cells prevents hyperkalaemia during cardiopulmonary bypass in neonates and infants undergoing surgery for complex congenital heart disease // *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(4): 659 – 64
159. Tyers GFO, Todd GJ, Niebauer IM, et al. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia // *Surgery* 1975; 78: 45 – 53
160. Viana FF, Shi WY, Hayward PA, Larobina ME, Liskaser F, Matalanis G. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience // *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 June 4; doi: 10.1093/ejcts/ezs319
161. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S, Yap J, Lawrence D, Begnolo J, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomized controlled trial // *Heart* 2009; 95(19): 1567-71
162. Vinten-Johansen Jakob, Ronson S. Russel, Thourani H. Vinod, Wechsler S. Andrew. Surgical Myocardial Protection // In: Gravlee P.Glenn, Richard F.Davis, Mark Kurusz, Joe R.Utley. *Cardiopulmonary bypass*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2000; 214 – 264

163. Vinten-Johansen J, Julian JS, Yokoyama H, Johnston WE, Smith TD, McGee DS, Cordell AR. Efficacy of myocardial protection with hypothermic blood cardioplegia depends on oxygen // *Ann Thorac Surg* 1991; 52(4): 939-48
164. Vohra HA, Adluri K, Willets R, et al. Changes in potassium concentration and haematocrit associated with cardiopulmonary bypass in paediatric cardiac surgery // *Perfusion* 2007; 22(2): 87-92
165. Warner KG, Josa M, Marston W, Butler MD, Gherardi PC. Regional changes in myocardial acid production during ischemic arrest: a comparison of sanguineous and asanguineous cardioplegia // *Ann Thorac Surg* 1988; 45(1): 75-81
166. Warner KG, Josa M, Marston W, Butler MD, Gherardi PC. Reduction in myocardial acidosis using blood cardioplegia // *J Surg Res* 1987 Mar;42(3): 247-56
167. Yang SH, Chang SY, Ren S, Wang Y, Andres DA, Spielmann HP, Fong LG, Young SG. Absence of progeria-like disease phenotypes in knock-in mice expressing a non-farnesylated version of progerin // *Hum Mol Genet* 2011; 20(3): 436-44
168. Zhang H, Gong DX, Zhang YJ, Li SJ, Hu S. Effect of mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardioprotection in patients with congenital heart disease // *Eur Heart J* 2012 Jul; 33(13): 1606-14
169. Zhenxiao J, Weixun D, Min C, Shiqiang Y, Haopeng Z, Guanli F, Lize X, Dinghua Y. The myocardial protective effects of adenosine pretreatment in children undergoing cardiac surgery: a randomized controlled clinical trial // *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: e90-e96
170. Zhou W, Zeng D, Chen R, Liu J, Yang G, Liu P, Zhou X. Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart surgery in infants // *Pediatr Cardiol* 2010 Jan; 31(1): 22-9

## 9. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

### 9.1. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu

1. **The proper delivery pressure for cardioplegic solution in neonatal cardiac surgery – an investigation of biomechanical and structural properties of neonatal coronary arteries.** N.Sikora, A.Lācis, V.Kasyanov, V.Groma, V.Ozoliņš, L.Šmits, E.Ligere. *Perfusion*, March 2013; 10.1177/0267659113481487
2. **Biomechanical Properties of Coronary Arteries Neonates: Preliminary Results.** N.Sikora, A.Lācis, E.Teivāne, V.Ozoliņš, L.Šmits, I.Bergmane, V.Kasyanov. *ANALYSIS AND DESIGN OF BIOLOGICAL MATERIALS AND STRUCTURES Advanced Structured Materials*, 2012, Volume 14, Part 2, 111 – 124, DOI: 10. 1007/978-3-642-22131-6\_9
3. **Biomechanical properties of coronary arteries neonates – first results.** N.Sikora, E.Teivāne, A.Lācis, V.Ozoliņš, L.Šmits, I.Bergmane, V.Kasyanov. *RSU Collection of Scientific Papers: Research articles in medicine&pharmacy*, 2010: Internal Medicine. Surgery. Medical Basic Sciences. Stomatology. Pharmacy. – Rīga: RSU, 2011: 85 - 94
4. **Miokarda aizsardzība iedzimto sirdskaišu operācijās – etapa pētījuma rezultāti.** N.Sikora, A.Lācis, L.Šmits, V.Ozoliņš. *RSU Zinātniskie raksti: 2009.gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija / Rīgas Stradiņa Universitāte.* – Rīga: RSU, 2010: 157 - 162
5. **The metabolic changes in fresh versus old stored blood used in priming of extracorporeal circuit in cardiopulmonary bypass for pediatric patients- first results.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne, A.Lācis. *ACTA CHIRURGICA LATVIENSIS* 2009; 9: 24-27
6. **Miokarda aizsardzība iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.** N.Sikora. *Rezidentūras darbs.* RSU, 2008
7. **Myocardial protection in pediatric cardiac surgery.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, A.Lācis. *ACTA CHIRURGICA LATVIENSIS*, 2007; 7: 48 – 52



## 9.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

1. **The proper delivery pressure for cardioplegic solution in neonatal cardiac surgery – an investigation of biomechanical and structural properties of neonatal coronary arteries.** N.Sikora, A.Lacis, V.Ozolins, E.Ligere, L.Smits, V.Kasyanov, V.Groma. 22nd World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, September 9 – September 11, 2012
2. **The proper delivery pressure for cardioplegic solution in neonatal cardiac surgery – an investigation of biomechanical and structural properties of neonatal coronary arteries.** N.Sikora, A.Lacis, V.Ozolins, E.Ligere, L.Smits, V.Kasyanov, V.Groma. 13th Annual Congress of the South African Heart Association, Structural Heart Disease 2012, Sun City, South Africa, July 19 – July 22, 2012
3. **Myocardial protection in pediatric cardiac surgery.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Ligere, A.Lācis. 14th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology, Dubrovnik, Croatia, June 15 – June 18, 2011
4. **The metabolic changes in fresh versus old stored blood used in priming of extracorporeal circuit in cardiopulmonary bypass for pediatric patients.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Ligere, A.Lācis. 14th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology, Dubrovnik, Croatia, June 15 – June 18, 2011
5. **Miokarda aizsardzības metožu efektivitātes novērtējums iedzimto sirdskaišu operācijās.** N. Sikora, A. Lācis, L. Šmits, V. Ozoliņš, E. Ligere. RSU 10.zinātniskā konference, 14.-15.aprīlis, 2011
6. **Biomechanical properties of coronary arteries neonates.** N.Sikora, E.Teivāne, A.Lācis, V.Ozoliņš, L.Šmits, I.Bergmane, V.Kasyanov. 4th International Conference on Advanced Computational Engineering and Experimenting, Paris, France, 08-09 July, 2010
7. **Myocardial protection in pediatric cardiac surgery – first results of the research.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne, I.Bergmane, A.Lācis. 8th International Congress of the Croatian Society of Extracorporeal Circulation Technology, Malinska, Croatia, May 06 – May 09, 2010
8. **The metabolic changes in fresh versus old stored blood used in priming of extracorporeal circuit in cardiopulmonary bypass for pediatric patients –**

- first results.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne, I.Bergmane, A.Lācis. 8th International Congress of the Croatian Society of Extracorporeal Circulation Technology, Malinska, Croatia, May 06 – May 09, 2010
9. **Sirds vainagartēriju biomehāniskās īpašības jaundzimušajiem: pirmie rezultāti.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne, A.Lācis, V.Kasjanovs. RSU 9.zinātniskā konference, 18. un 19.marts, 2010
  10. **Miokarda aizsardzība iedzimto sirdskaišu operācijās – agrīnie pētījuma rezultāti.** N.Sikora, A.Lācis, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne. RSU 8.zinātniskā konference, 2009
  11. **Miokarda aizsardzība iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.** N.Sikora, A.Lācis, L.Šmits, V.Ozoliņš. Stenda referāts. RSU 7.zinātniskā konference, 2008

### 9.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. **The proper delivery pressure for cardioplegic solution in neonatal cardiac surgery – an investigation of biomechanical and structural properties of neonatal coronary arteries.** N.Sikora, A.Lacis, V.Ozolins, E.Ligere, L.Smits, V.Kasyanov, V.Groma. Stenda referāts un mutisks ziņojums. 22nd World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, September 9 – September 11, 2012
2. **The proper delivery pressure for cardioplegic solution in neonatal cardiac surgery – an investigation of biomechanical and structural properties of neonatal coronary arteries.** N.Sikora, A.Lacis, V.Ozolins, E.Ligere, L.Smits, V.Kasyanov, V.Groma. Stenda referāts. 13th Annual Congress of the South African Heart Association, Structural Heart Disease 2012, Sun City, South Africa, July 19 – July 22, 2012
3. **Myocardial protection in pediatric cardiac surgery.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Ligere, A.Lācis. Mutisks ziņojums. 14th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology, Dubrovnik, Croatia, June 15 – June 18, 2011
4. **The metabolic changes in fresh versus old stored blood used in priming of extracorporeal circuit in cardiopulmonary bypass for pediatric patients.**

- N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Ligere, A.Lācis. Mutisks ziņojums. 14th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology, Dubrovnik, Croatia, June 15 – June 18, 2011
5. **Miokarda aizsardzības metožu efektivitātes novērtējums iedzimto sirdskaišu operācijās.** N.Sikora, A.Lācis, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Ligere. Mutisks ziņojums. RSU 10.zinātniskā konference, 14.-15.aprīlis, 2011
  6. **Biomechanical properties of coronary arteries neonates.** N.Sikora, E.Teivāne, A.Lācis, V.Ozoliņš, L.Šmits, I.Bergmane, V.Kasyanov. Stenda referāts. 4th International Conference on Advanced Computational Engineering and Experimenting, Paris, France, 08-09 July, 2010
  7. **Myocardial protection in pediatric cardiac surgery – first results of the research.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne, I.Bergmane, A.Lācis. Mutisks ziņojums. 8th International Congress of the Croatian Society of Extracorporeal Circulation Technology, Malinska, Croatia, May 06 – May 09, 2010
  8. **The metabolic changes in fresh versus old stored blood used in priming of extracorporeal circuit in cardiopulmonary bypass for pediatric patients – first results.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne, I.Bergmane, A.Lācis. Mutisks ziņojums. 8th International Congress of the Croatian Society of Extracorporeal Circulation Technology, Malinska, Croatia, May 06 – May 09, 2010
  9. **Sirds vainagartēriju biomehāniskās īpašības jaundzimušajiem: pirmie rezultāti.** N.Sikora, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne, A.Lācis, V.Kasjanovs. Stenda referāts. RSU 9.zinātniskā konference, 18. un 19.marts, 2010
  10. **Miokarda aizsardzība iedzimto sirdskaišu operācijās – agrīnie pētījuma rezultāti.** N.Sikora, A.Lācis, L.Šmits, V.Ozoliņš, E.Teivāne. Stenda referāts. RSU 8.zinātniskā konference, 2009
  11. **Miokarda aizsardzība iedzimto sirdskaišu korekcijas operācijās.** N.Sikora, A.Lācis, L.Šmits, V.Ozoliņš. Stenda referāts. RSU 7.zinātniskā konference, 2008

## 12. PATEICĪBAS

Autors izsaka pateicību:

- Promocijas darba vadītājiem profesoram Arim Lācim un profesoram Vladimiram Kasjanovam par neizsīkstošo enerģiju, padomiem un idejām promocijas darba tapšanā.
- RSU Biomehānikas laboratorijai un tās vadītājam profesoram Vladimiram Kasjanovam par iespējām veikt eksperimentus par jaundzimušo koronāro artēriju biomehāniskajām īpašībām.
- Īpaši liela pateicība Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un Antropoloģijas institūta asociētai profesorei Valērijai Gromai par sniegto lielo atbalstu un padomiem sirds vainagartēriju preparātu izmeklēšanā un ultrastrukturālas analizēšanā, kā arī rakstu sagatavošanā.
- BKUS Bērnu kardioloģijas un kardiķirurgijas klīnikas, kā arī intensīvās terapijas kolēģiem par atsaucību un atbalstu pacienta perioperatīvo klīnisko datu iegūšanā.
- Manai mammai un sievai, kas rūpējās par mana promocijas darba literārās valodas labskanību, kā arī brālim, kas sniedza konsultācijas par angļu valodas pareizu lietošanu zinātniskajos rakstos.
- Maniem bērniem par iekļūstību, nebeidzamu mīlestību un emocionālu atbalstu promocijas darba rakstīšanas laikā.