

## Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы)

А. А. ИВКИН, Д. Г. БАЛАХНИН, Д. В. БОРИСЕНКО, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

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

Проведен анализ литературы в основных поисковых научных системах для выявления актуальных на сегодняшний день средств церебропротекции. Дана оценка как привычным, ставшим «традиционными» для кардиохирургии методам (гипотермия и др.), так и менее часто встречающимся в клинической практике фармакологическим подходам: использованию мелатонина, кетамина. Дана также характеристика некоторым препаратам, перспективным для решения этой задачи.

**Ключевые слова:** дети, церебропротекция, кардиохирургия, головной мозг, врожденные пороки сердца

**Для цитирования:** Ивкин А. А., Балахнин Д. Г., Борисенко Д. В., Григорьев Е. В. Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 89–96. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-89-96.

## Opportunities of cerebroprotection in children in cardiac surgery (review of literature)

A. A. IVKIN, D. G. BALAKHNIN, D. V. BORISENKO, E. V. GRIGORIEV

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

The analysis of the literature in the main search scientific systems was carried out to identify the current means of cerebroprotection. The assessment is given both to the familiar methods that have become «traditional» for cardiac surgery (hypothermia, etc.) and pharmacological approaches that are less common in clinical practice: the use of melatonin, ketamine. The characteristics of some drugs that are promising for solving this problem are also given.

**Key words:** children, cerebroprotection, cardiac surgery, brain, congenital heart defects

**For citation:** Ivkin A. A., Balakhnin D. G., Borisenko D. V., Grigoriev E. V. Opportunities of cerebroprotection in children in cardiac surgery (review of literature). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 89–96. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-89-96.

Для корреспонденции:

Артем Александрович Ивкин  
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

Correspondence:

Artem A. Ivkin  
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

**Актуальность.** Согласно исследованию, в котором зрелость головного мозга у детей первых 3-х месяцев жизни оценивали на основании данных магнитно-резонансной томографии [21], формирование структур головного мозга улучшалось после хирургической коррекции врожденного порока сердца (ВПС), что было связано с нормализацией гемодинамики и оксигенации. Однако такие технические особенности детской кардиохирургии, как частое использование донорской крови, большая длительность искусственного кровообращения (ИК), применение гипотермии и циркуляторного ареста, требуют применения методов церебропротекции [3]. У детей первых лет жизни церебральная гемодинамика характеризуется сниженной способностью к ауторегуляции, что делает их более чувствительными к церебральной гипоперфузии [41], поэтому в такой возрастной категории церебропротекция весьма актуальна.

Особую группу риска составляют новорожденные с критическими ВПС, такими как синдром гипоплазии левых и правых отделов сердца, транспозиция магистральных артерий, аномалии дуги аорты, тотальный аномальный дренаж легочных вен, общий артериальный ствол. У этих детей особенности внутрисердечной гемодинамики приводят к изменению соотношения системного и легочного кровотоков и сопровождаются церебральной

ишемией, в результате которой в предоперационном периоде до 30% детей с критическими ВПС имеют ишемические изменения по данным магнитно-резонансной томографии, а в послеоперационном периоде дополнительное повреждение у таких пациентов наблюдается примерно в 51% случаев [13]. Обусловлено это не только гемодинамической картиной порока, но и сложностью его хирургической коррекции.

**Механизмы повреждений.** Структурной единицей головного мозга является нейроваскулярная единица, представляющая собой комплекс из нейронов, астроцитов и микрососудов. В сочетании со специальными белками-переносчиками, которые осуществляют избирательный транспорт веществ, образуется гематоэнцефалический барьер, защищающий нейроны от внешних воздействий [42]. Существует два пути повреждения нейроваскулярной единицы: прямой и опосредованный – через системную воспалительную реакцию (СВР). Прямой путь, инициированный, например, гипоксией, приводит к активации микроглии и астроцитов, последовательной продукции воспалительных медиаторов в головном мозге, что ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем стимулирует клеточную гибель и глиоз [26]. Второй путь – церебрального повреждения – реализуется параллельно первому и заключается в действии си-

стемных цитокинов на нейроваскулярную единицу и гематоэнцефалический барьер, который уже не способен выполнять свою протективную функцию, так как нарушена его целостность. Таким образом, деструктивное действие уже оказывают как локальные, так и системные цитокины, которые суммарно приводят к экстравазации лейкоцитов в ткани головного мозга и нарушению его активности [32]. Исходя из такого патофизиологического механизма, необходимо профилактировать не только прямые деструктивные для мозга факторы (такие как гипоксия, ишемия или действие различных препаратов), но и контролировать уровень СВР. Это становится сложной задачей, учитывая множество факторов, инициирующих СВР при любой кардиохирургической операции – нарушения гемодинамики и газового состава крови, контакт крови пациента с контуром аппарата ИК и его ламинарный поток крови, продолжительность и объем операции.

**Способы церебропротекции. Гипотермия.** Одним из самых известных средств церебропротекции в кардиохирургии считается гипотермия, однако в течение долгого времени факт снижения метаболизма в условиях пониженной температуры не осознавался. Более того, считалось, что гипотермия увеличивает скорость метаболизма. Четкое понимание эффектов гипотермии стало возможным благодаря опытам, проведенным W. G. Bigelow в Канаде (1950). С тех пор выполнено большое количество исследований, посвященных роли гипотермии в защите головного мозга, и концепция ее использования, как и понимание механизмов ее действия, значительно поменялись. Нет сомнений, что при снижении температуры уменьшаются и метаболические потребности мозга, что лежит в основе протективного действия гипотермии. Однако существует и другой механизм, заключающийся в ограничении СВР, и, как следствие, нейровоспаления в условиях гипотермии. Но расчеты на такой эффект оказались преждевременными. На это указывают результаты исследований, проведенных начиная с конца 1990-х годов. К примеру, в одном из них было показано, что применение у детей гипотермии в диапазоне  $27,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$  приводило к значимому снижению экспрессии L-селектина и  $\beta 2$ -интегринов (CD11a, CD11b и CD11c) в течение 30 мин после завершения ИК. Однако по истечении этого времени их уровень становился таким же, как и в группе, где температура составляла  $33,4 \pm 0,3^\circ\text{C}$ . Авторы исследования пришли к выводу, что гипотермия ( $27,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$ ) способствует задержке высвобождения, но не снижению уровня медиаторов воспаления, также как и вероятности развития системного воспалительного ответа [15]. В другом исследовании, посвященном более глубокой гипотермии у детей ( $24^\circ\text{C}$  против  $34^\circ\text{C}$ ) продемонстрировано отсутствие различий в концентрации медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , IL-6 и IL-10, моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена (mHLA)-DR, Toll-подобных рецепторов TLR-2 и

TLR-4; то есть различий в СВР в зависимости от температуры не наблюдалось [39].

Помимо церебропротекции, долгое время считалось, что уменьшение метаболических потребностей всех органов и систем организма будет положительно сказываться на состоянии пациента и защитит его от возможной гипоксии при ИК. Однако многие современные работы опровергают такое положение. В сравнении 2 групп пациентов, в одной из которых ИК осуществляли при нормотермии, а у другой – в температурном диапазоне от  $28$  до  $34^\circ\text{C}$ , продемонстрировано отсутствие существенных различий в уровне сыровоточного лактата, длительности ИК, времени искусственной вентиляции и пребывания в стационаре. Однако потребность в инотропной поддержке и переливании компонентов донорской крови была статистически значимо ниже в группе с более высокой температурой [25]. К аналогичным выводам пришли и исследователи другой рабочей группы, которые показали, что умеренная гипотермия ( $32^\circ\text{C}$ ) увеличивает потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде. Дополнительным выводом исследования стал факт того, что данная гипотермия не снижает уровень про- и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1Ra, фактор некроза опухоли –  $\alpha$ , а также моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [35]. Таким образом, к недостаткам гипотермии можно отнести увеличение времени ИК, связанного с периодами охлаждения и согревания, и повышенную склонность к кровотечениям, которые ассоциированы с нарушениями коагуляционного гемостаза [17].

Тренды в работах по детской кардиохирургии последних лет и вовсе говорят в пользу нормотермического режима ИК. Это резюмировано в аналитическом исследовании у детей с оперативной коррекцией атриовентрикулярного канала, где был выявлен ряд преимуществ нормотермии. В частности, при нормотермическом ИК наблюдались такие положительные эффекты, как уменьшение времени ИК за счет исключения периода согревания ребенка, меньшая склонность к гипокоагуляции, меньший уровень лактатацидоза, лучшие показатели перфузии тканей, меньшее значение индекса инотропной поддержки, меньшее время ИВЛ и, как следствие, уменьшение сроков госпитализации [16]. Похожие данные с позиции лучших показателей уровня креатинина, снижения уровня лактата и времени проведения ИК были продемонстрированы в случае использования нормотермического режима при коррекции ВПС у детей [49]. Таким образом, эффективность и необходимость применения гипотермического режима у детей во время ИК остаются сомнительными как с точки зрения защиты всех органов, так и церебропротекции в частности. Подтверждает данный тезис и последний метаанализ от 2021 г., в который вошли 19 исследований, посвященных неврологическим осложнениям после гипотермического циркулярного ареста. По его

результатам было выявлено, что в среднем частота развития судорог по данным электроэнцефалографии в послеоперационном периоде составляла 14,9% [9]. Такие результаты не дают уверенности в эффективности церебропротективного действия гипотермии. Постоянный мониторинг показателей тканевой перфузии, в частности церебральной перфузии посредством NIRS-мониторинга, во время ИК у детей позволяет отказаться от глубокой гипотермии при проведении сложных и длительных хирургических коррекций. Возможность увеличения температуры по сравнению со стандартными подходами в схожих клинических ситуациях не демонстрирует повреждающего воздействия на ткани ребенка. Более того, подобный подход демонстрирует менее выраженную СВР в послеоперационном периоде у детей, оперированных в условиях нормотермического ИК. Данное наблюдение является дополнительным аргументированным вкладом на пути поиска оптимальной пациент-ориентированной стратегии ИК [44].

*Фармакологические препараты.* Учитывая, что одним из механизмов развития церебрального повреждения является повышенный уровень СВР и нейровоспаление, логичным кажется рассматривать их ограничение как метод церебропротекции. Глюкокортикостероиды по своему механизму действия способны редуцировать воспаление и могли бы выполнить роль ограничителя СВР и при кардиохирургических операциях. Однако лимитирующее СВР действие глюкокортикостероидов не находит своего отражения в послеоперационных когнитивных расстройствах. Подтверждением этому является работа S. C. Zyblewski (2022) [50], в которой была использована шкала Бейли, эталонная для диагностики когнитивных расстройств у детей раннего возраста [12]. Согласно данным исследования, статистически значимой разницы по когнитивному дефициту между группой детей, получивших метилпреднизолон при индукции анестезии в дозе 30 мг на кг, и контрольной группой, не выявлено. Как не зафиксировано и разницы между концентрацией маркера церебрального повреждения GFAP (Glial fibrillary acidic protein) опытной и контрольной групп. Интересен и вопрос эффективной дозировки используемых глюкокортикостероидов, в частности метилпреднизолона. В большинстве медицинских центров, занимающихся хирургическим лечением в США и в Великобритании, дозировка варьирует от 1 до 30 мг/кг [46]. При этом исследование, проведенное J. Keski-Nisula (2016), показало отсутствие различий по концентрации в крови интерлейкинов-6, 8 и 10 в группах детей, получавших 30 мг/кг против 5 мг/кг [28]. В другой работе проводилось сравнение пациентов детского возраста при коррекции им ВПС с введением метилпреднизолона в дозах 30 или 2 мг/кг. Аналогичным образом не выявлено статистически значимой разницы между группами по концентрации в крови интерлейкинов-6 и 8, а также нейтрофилов и С-реактивного белка [47].

Также не зафиксирована и разница между дозами в 10 и 30 мг/кг по уровню интерлейкинов-6 и 10 в исследовании С. Р. Hornik (2019), включавшем новорожденных с кардиохирургической операцией [20]. Касательно времени и кратности введения глюкокортикостероидов при кардиохирургических операциях также нет однозначности. Практикуется как однократное введение при индукции анестезии, так и двукратное, когда вторая доза вводится на начало ИК. В одном из исследований был даже продемонстрирован вариант двукратного введения с первой дозой за 8 часов до начала операции и второй – при индукции анестезии [18]. Однако при сравнении такой методики с однократным введением при индукции анестезии выяснилось, что концентрации интерлейкинов-6, 8, 10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  отличались только в начале операции, но через 4, 12 и 24 часа статистически значимой разницы выявлено уже не было. Другое рандомизированное исследование с участием детей с радикальной коррекцией септального дефекта не выявило отличий по концентрации интерлейкинов-6, 8 и 10 между группой, получавшей метилпреднизолон при индукции анестезии и группой, где его вводили при начале ИК [28].

Описанные результаты подтверждаются и аналогичными исследованиями во взрослой когорте пациентов. Так, в исследовании, проведенном с участием 555 взрослых пациентов, которым проводили операции с ИК, двукратное введение метилпреднизолона в дозе 250 мг при индукции анестезии и при начале ИК не снижало частоту развития послеоперационного делирия. При этом восстановление когнитивных способностей было замедлено у пациентов с зарегистрированным делирием [33]. Аналогичные результаты получены и по дексаметазону при его введении в дозе 1 мг/кг при индукции анестезии в другом исследовании [34]. Подтверждены эти данные и самым крупным исследованием касательно метилпреднизолона, в которое было включено 7507 пациентов. Согласно ему, разницы по частоте развития послеоперационного делирия не наблюдалось [48].

Таким образом, на сегодняшний день не имеется достаточных данных для того, чтобы говорить о церебропротективном эффекте глюкокортикостероидов в кардиохирургии, однако многочисленные исследования подтверждают их лимитирующий эффект на развитие СВР. Дискутабельным остается вопрос выбора дозировки, учитывая описанное выше отсутствие эффекта от высоких доз, а также побочные явления глюкокортикостероидов, такие как гипергликемия, повышенная частота инфекционных осложнений и даже негативное влияние на эндотелиальный гликокаликс [31].

Помимо глюкокортикостероидов, интерес представляют последние исследования, посвященные применению мелатонина в детской анестезиологии. Известно, что у многих пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии нарушаются

циркадные ритмы, которые мелатонин способен восстанавливать [29]. Но, исходя из результатов работы, где изучались эффекты мелатонина при его введении детям до начала операции, можно говорить также и о его церебропротективном эффекте. Показано, что в группе пациентов, где он был применен, частота развития послеоперационного делирия была статистически значимо ниже [24]. Системный метаанализ протективной роли мелатонина в кардиохирургии подтвердил такие выводы [19].

Еще одним церебропротективным средством можно считать препарат, который в нашей стране больше известен как средство для анестезии – кетамин. При этом стоит отметить, что за рубежом в последние годы используется рацемический кетамин. Обоснованно считается, что из-за своего механизма действия на NMDA-рецепторы кетамин вызывает множество когнитивных нарушений в постнаркозном периоде. Однако в последние годы активно изучаются его церебропротективные свойства. Известно его лимитирующее влияние на выработку провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 и активацию противовоспалительных цитокинов [5]. Кроме того, ингибирующее действие кетамин оказывает и на группу белков HMGB1 (high-mobility group protein B1), которые принимают участие в развитии нейровоспаления и апоптозе нейронов [30]. Описанные свойства кетамина находят свое отражение в снижении частоты развития послеоперационного делирия при его применении в дозе 0,1 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>, что подтверждается многочисленными исследованиями [37].

Нельзя не отметить, что в последние годы набирает популярность использования для церебропротекции метаболической терапии препаратов янтарной кислоты. Янтарная кислота является центральным субстратом цикла Кребса и может включаться в данный цикл в ионизированной форме, преодолевая клеточные и митохондриальные мембраны. За счет этого увеличивается утилизация кислорода, устраняется энергетический дефицит в клетках, и происходит элиминация свободного кислорода, что уменьшает интенсивность перекисных процессов [5]. Все это способствует защите клеток головного мозга от гипоксии и воздействия продуктов перекисного окисления. Работы отечественных авторов подтверждают нейропротекторное действие янтарной кислоты. Так, в одном из исследований отмечено уменьшение времени пробуждения после анестезии при интраоперационном применении препарата янтарной кислоты, а также наличие кардиопротективного эффекта [6]. Церебропротективное действие препаратов янтарной кислоты у детей подробно изучено в исследовании, в котором было доказано, что ее применение при тотальной внутривенной анестезии снижало частоту послеоперационных когнитивных нарушений в 8 раз по сравнению с контрольной группой [7].

**Экспериментальные средства.** Одним из путей церебрального повреждения при операциях с ИК является образование активных форм кислорода и азота при ишемии и последующей реперфузии. Помимо своего непосредственного повреждающего действия на головной мозг, такие соединения способны активировать СВР [45]. Данный метаболический каскад невозможен без участия ксантиноксидазы. По этой причине аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, является многообещающим фармакологическим агентом, который может обладать нейропротективными качествами. Исследования, проведенные на животных, и исследования на новорожденных продемонстрировали возможную нейропротективную роль аллопуринола [11]. Другое исследование продемонстрировало более низкую совокупную частоту судорог, комы, сердечно-сосудистых осложнений и смерти у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, у которых применяли аллопуринол [14]. Кроме того, применение аллопуринола при коррекции тетрады Фалло сопровождалось снижением использования инотропных препаратов, продолжительности искусственной вентиляции легких и длительности нахождения в отделении интенсивной терапии [10]. При всем этом не обнаружено серьезных побочных эффектов применения аллопуринола у детей во множестве проведенных исследований [23, 43]. В настоящее время проводится III фаза рандомизированного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования (CeRebrUm and CardIac Protection with ALlopurinol in Neonates with Critical Congenital Heart Disease Requiring Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CRUCIAL)), направленного на выявление клинического эффекта от применения аллопуринола с критическими ВПС у детей [38]. Вероятно, данное исследование сможет дать наиболее исчерпывающий ответ на перспективы применения аллопуринола у детей в кардиохирургии.

Вторым препаратом, обладающим перспективой применения в качестве нейропротектора, является эритропоэтин – известный естественный стимулятор эритропоэза. Однако в исследованиях было замечено, что при травматических повреждениях головного мозга его концентрация в крови увеличивается, из чего был сделан вывод о его возможном влиянии на клетки головного мозга. Эксперименты показали, что эритропоэтин способен стимулировать пролиферацию клеток глии, а также дифференцировку и развитие прогениторных клеток мозга [22]. На данный момент не существует однозначных результатов исследования клинического эффекта церебропротективной роли эритропоэтина в детской кардиохирургии, поэтому необходимы дальнейшие работы по данному направлению. Учитывая физиологическую роль эритропоэтина для головного мозга, можно в дальнейшем рассчитывать на положительные результаты его применения. Дополнительным эф-



фектом его действия могло бы быть увеличение концентрации эритроцитов в периоперационном периоде, что актуально в кардиохирургии, так как лимитирует трансфузию, которая способна провоцировать развитие нейровоспаления [2].

Третьим препаратом, который способен оказывать защитное действие на головной мозг, может стать литий. Такой эффект лития основан на ингибировании гликогенсинтазы-3 $\beta$ . Данный фермент участвует в процессе нейродегенерации и его ингибирование приводит к повышенной экспрессии шаперонов (важные нейропротективные факторы) и ингибированию проапоптотического фермента каспазы-3. [1]. На сегодняшний день нет исследований на кардиохирургической когорте пациентов, подтверждающих или опровергающих церебропротективную роль лития, однако работы с участием лабораторных животных выглядят весьма многообещающе и делают выводы о наличии у лития эффекта нейропротекции [36].

## Заключение

Исходя из всего анализа литературы, можно заключить, что поиск оптимальных способов церебропротекции не только продолжается, но и будет набирать актуальность с каждым годом, учитывая рост числа таких операций во всем мире. Существует значимая доказательная база о средствах, долгое время считавшихся эффективными – гипотермии и глюкокортикостероидах. Последние исследования свидетельствуют о недостаточном уровне церебропротекции при их использовании и фиксируют внимание на их побочных эффектах. Хорошо в защите мозга проявили себя мелатонин и кетамин в минимальных дозировках. Однако этого недостаточно и, по всей видимости, вектор дальнейших исследований будет направлен на те экспериментальные препараты, по которым уже есть много гипотез, но пока не проведен клинический этап исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

**Финансирование:** исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00258, <https://rscf.ru/project/22-15-00258/>.

**Funding:** the research was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-00258, <https://rscf.ru/project/22-15-00258/>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова С. А., Лосенков И. С., Бохан Н. А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 93–100.
2. Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Цепочкина А. В. и др. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 62–68. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-6.
3. Ивкин А. А., Борисенко Д. В., Цепочкина А. В. и др. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 54–61. Doi: 10.17116/anaesthesiology202104154.
4. Ковальчук В. В., Зуева И. Б., Нестерин К. В. и др. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 46–50. Doi: 10.17116/jnevro20181185246
5. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Линькова Н. С. и др. Алармин1 (hmgbl) и возрастная патология. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиологических наук. – 2017. – Т. 48, № 4. – С. 40–55.
6. Овезов А. М., Брагина С. В., Прокошев, П. В. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2010. – Т. 169, № 2. – С. 64–67.
7. Овезов А. М., Пантелева М. В., Луговой А. В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 28–33.
8. Салмина А. Б., Комлева Ю. К., Кувачева Н. В. и др. Воспаление и старение мозга // Вестник РАМН. – 2015. – № 1. – С. 17–21.
9. Alkhatip A. M., Kamel M. G., Farag E. M. et al. deep hypothermic circulatory arrest in the pediatric population undergoing cardiac surgery with electroencephalography monitoring: a systematic review and meta-analysis // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2021. – Vol. 35, № 10. – P. 2875–2888. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.01.039.
10. Alwar S., Selvam M. S., Makhija N. et al. Effect of administration of allopurinol on postoperative outcomes in patients undergoing intracardiac repair

## REFERENCES

1. Ivanova S. A., Losenkov I. S., Bokhan N. A. Role of glycogen synthase kinase-3 in the pathogenesis of mental disorders. *Journal of Neurology and Psychiatry named after Korsakov*, 2014, vol. 114, no 6, pp. 93–100. (In Russ.)
2. Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Tsepokina A. V. et al. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 62–68. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68.
3. Ivkin A. A., Borisenko D. V., Tsepokina A. V. et al. Refusal of erythrocyte mass to fill the heart-lung machine as the basis for perioperative prevention of cerebral damage in children during cardiac surgery. *Anesthesiology and resuscitation*, 2021, no. 4, pp. 54–61. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology202104154.
4. Koval'chuk V. V., Zueva I. B., Nesterin K. V. et al. The use of citoflavin in neonatology and pediatrics as a factor improving therapeutic efficacy in patients with central nervous system lesions of various etiology. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*, 2018, vol. 118, no. 5–2, pp. 46–50. (In Russ.) Doi:10.17116/jnevro20181185246.
5. Kuznik BI, Havinson VH, Lin'kova NS, et al. Alarmin1 (hmgbl) and age pathology. Epigenetic mechanisms of regulation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in the physiological sciences]*. 2017;48(4):40–55. (In Russ.)
6. Ovezov A. M., Bragina S. V., Prokoshev P. V. Cytoflavin in total intravenous anesthesia. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov*, 2010, vol. 169, no. 2, pp. 64–67. (In Russ.)
7. Ovezov A. M., Panteleeva M. V., Lugovoy A. V. Intraoperative cerebroprotection in total intravenous anesthesia in children of school age. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2017, vol. 117, no. 10, pp. 28–33. (In Russ.) Doi: 10.17116/jnevro201711710128-33.
8. Salmina A. B., Komleva Yu. K., Kuvacheva N. V. et al. Inflammation and aging of the brain. *Journal of RAMS*, 2015, no. 1, pp. 17–21. (In Russ.)
9. Alkhatip A. M., Kamel M. G., Farag E. M. et al. Deep Hypothermic Circulatory Arrest in the Pediatric Population Undergoing Cardiac Surgery With Electroencephalography Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35, no. 10, pp. 2875–2888. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.01.039.
10. Alwar S., Selvam M. S., Makhija N. et al. Effect of administration of allopurinol on postoperative outcomes in patients undergoing intracardiac repair

- of tetralogy of Fallot // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 335–343. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.115
11. Annink K. V., Franz A. R., Derks J. B. et al. Allopurinol: old drug, new indication in neonates? // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, № 38. – P. 5935–5942. Doi: 10.2174/1381612823666170918123307.
  12. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. – SA, TX: Harcourt Assessment Inc., 2006.
  13. Claessens N., Chau V., de Vries L. S. et al Brain injury in infants with critical congenital heart disease: insights from two clinical cohorts with different practice approaches // *J Pediatr.* – 2019. – Vol. 15. – P. 75–82. Doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.017.
  14. Clancy R. R., McGaurn S. A., Goin J. E. et al. Allopurinol neurocardiac protection trial in infants undergoing heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest // *Pediatrics.* – 2001. – № 1. – P. 61–70. Doi: 10.1542/peds.108.1.61.
  15. Deist F. L., Menasché P., Kucharski C. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, № 9. – P. 354–358.
  16. Di Gregorio G., Sella N., Spiezia L. et al. Cardiopulmonary bypass-induced coagulopathy in pediatric patients: The role of platelets in postoperative bleeding. A preliminary study // *Artif Organs.* – 2021. – Vol. 45, № 8. – P. 852–860. Doi: 10.1111/aor.13912.
  17. Felfernig M., Blaicher S., Kettner C. Effects of temperature on partial thromboplastin time in heparinized plasma in vitro // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol. 18, № 7. – P. 467–470.
  18. Graham E. M., Atz A. M., McHugh K. E. et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – Vol. 147, № 3. – P. 902–908. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.010
  19. Han Y., Tian Y., Wu J. et al. Melatonin and its analogs for prevention of post-cardiac surgery delirium: a systematic review and meta-analysis // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 82–88. Doi: 0.3389/fcvm.2022.888211.
  20. Hornik C. P., Gonzalez D., Dumond J. et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of methylprednisolone in neonates undergoing cardiopulmonary bypass // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 913–922. Doi: 10.1002/psp4.12470.
  21. Hottinger S. J., Liamlahi R., Feldmann M. et al. Postoperative improvement of brain maturation in infants with congenital heart disease // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 251–259. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.029.
  22. Juenemann M. B., Schleicher T., Yeniguen N. Neuroprotective mechanisms of erythropoietin in a rat stroke model // *Translational Neuroscience.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 48–59. Doi: 10.1515/tnsci-2020-0008.
  23. Kaandorp J. J., Benders M. J., Schuit E. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo-controlled trial // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 216–223.
  24. Kain Z. N., MacLaren J. E., Herrmann L. et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 44–49. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a91870.
  25. Kaplan M., Karaagac A. Can open heart surgery at patient's own temperature without active cooling // *Heart Surg. Forum.* – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 132–138. Doi: 10.1532/hfs.1985.
  26. Kaushal V., Schlichter L. C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra // *Journal of Neuroscience.* – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 2221–2230. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008.
  27. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K. T., et al. High-dose methylprednisolone has no benefit over moderate dose for the correction of tetralogy of fallot // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – Vol. 102, № 3. – P. 870–876. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.089.
  28. Keski-Nisula J., Suominen P. K., Olkkola K. T. et al. Effect of timing and route of methylprednisolone administration during pediatric cardiac surgical procedures // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 99, № 1. – P. 180–185. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.042.
  29. Lewis S. R., Pritchard M. W., Schofield-Robinson O. J. et al. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 5. Doi: 10.1002/14651858.CD012455.pub2.
  30. Li K., Yang J., Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways // *International Immunopharmacology.* – 2016. – Vol. 34. – P. 114–128.
  - tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018, vol. 155, no. 1, pp. 335–343. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.115.
  11. Annink K. V., Franz A. R., Derks J. B. et al. Allopurinol: Old Drug, New Indication in Neonates? *Curr Pharm Des.* 2017, vol. 23, no. 38, pp. 5935–5942. Doi: 10.2174/1381612823666170918123307.
  12. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. SA, TX: Harcourt Assessment Inc, 2006.
  13. Claessens N., Chau V., de Vries L. S. et al Brain Injury in Infants with Critical Congenital Heart Disease: Insights from Two Clinical Cohorts with Different Practice Approaches. *J Pediatr.* 2019, vol. 15, pp. 75–82. Doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.017.
  14. Clancy R. R., McGaurn S. A., Goin J. E. et al. Allopurinol neurocardiac protection trial in infants undergoing heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics.* 2001, no. 1, pp. 61–70. Doi: 10.1542/peds.108.1.61.
  15. Deist F. Le, Menasché P., Kucharski C. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation.* 1995, vol. 92, no. 9, P. 354–358.
  16. Di Gregorio G., Sella N., Spiezia L. et al. Cardiopulmonary bypass-induced coagulopathy in pediatric patients: The role of platelets in postoperative bleeding. A preliminary study. *Artif Organs.* 2021, vol. 45, no. 8, pp. 852–860. Doi: 10.1111/aor.13912.
  17. Felfernig M., Blaicher A., Kettner S. C. Effects of temperature on partial thromboplastin time in heparinized plasma in vitro. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001, vol. 18, no. 7, pp. 467–470.
  18. Graham E. M., Atz A. M., McHugh K. E. et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014, vol. 147, no. 3, pp. 902–8. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.010.
  19. Han Y., Tian Y., Wu J. et al. Melatonin and Its Analogs for Prevention of Post-cardiac Surgery Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022, vol. 18, no. 9, pp. 82–88. Doi: 0.3389/fcvm.2022.888211.
  20. Hornik C. P., Gonzalez D., Dumond J. et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Methylprednisolone in Neonates Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019, vol. 8, no. 12, pp. 913–922. Doi: 10.1002/psp4.12470.
  21. Hottinger S. J., Liamlahi R., Feldmann M. et al. Postoperative Improvement of Brain Maturation in Infants With Congenital Heart Disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022, vol. 34, no. 1, pp. 251–259. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.029.
  22. Juenemann M. B., Schleicher T., Yeniguen N. Neuroprotective mechanisms of erythropoietin in a rat stroke model. *Translational Neuroscience.* 2020, vol. 11, no. 1, pp. 48–59. Doi: 10.1515/tnsci-2020-0008.
  23. Kaandorp J. J., Benders M. J. N. L., Schuit E. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo-controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015, vol. 100, no. 3, pp. 216–223.
  24. Kain Z. N., MacLaren J. E., Herrmann L. et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 2009, vol. 11, no. 1, pp. 44–49. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a91870.
  25. Kaplan M., Karaagac A. Can Open Heart Surgery at Patient's Own Temperature Without Active Cooling. *Heart Surg. Forum.* 2018, vol. 21, no. 3, pp. 132–138.
  26. Kaushal V., Schlichter L. C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *Journal of Neuroscience.* 2008, vol. 28, no. 9, pp. 2221–2230. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008.
  27. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K. T. et al. High-Dose Methylprednisolone Has No Benefit Over Moderate Dose for the Correction of Tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg.* 2016, vol. 102, no. 3, pp. 870–876. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.089.
  28. Keski-Nisula J., Suominen P. K., Olkkola K. T. et al. Effect of timing and route of methylprednisolone administration during pediatric cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2015, vol. 99, no. 1, pp. 180–185. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.042.
  29. Lewis S. R., Pritchard M. W., Schofield-Robinson O. J. et al. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, vol. 10, no. 5, pp. 5. Doi: 10.1002/14651858.CD012455.pub2.
  30. Li K., Yang J., Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways. *International Immunopharmacology.* 2016, vol. 34, pp. 114–128.

31. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S. et al High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2016. – Vol. 60, № 10. – P. 1386–1394. Doi: 10.1111/aas.12785.
32. Pozhilenkova E. A., Lopatina O. L., Komleva Y. K. et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 397–415. Doi: 10.1515/revneuro-2016-0071.
33. Royse C. F., Saager L., Whitlock R. Impact of methylprednisolone on post-operative quality of recovery and delirium in the steroids in cardiac surgery trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled substudy // *Anesthesiology.* – 2018. – Vol. 128, № 1. – P. 239. Doi: 10.1097/ALN.0000000000001433.
34. Sauër A. M., Slooter A. J., Veldhuijzen D. S. et al. Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial // *Anesth Analg.* – 2014. – Vol. 119, № 5. – P. 1046–1052. Doi: 10.1213/ANE.0000000000000248.
35. Schmitt K. R., Fedarava K., Justus G. Hypothermia during cardiopulmonary bypass increases need for inotropic support but does not impact inflammation in children undergoing surgical ventricular septal defect closure // *Artif. Organs.* – 2016. – Vol. 40, № 5. – P. 470–479. Doi: 10.1111/aor.12587.
36. Shin W. J., Gwak M., Baek C. H. et al. Neuroprotective effects of lithium treatment following hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats // *Childs Nerv Syst.* – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 191–198. Doi: 10.1007/s00381-011-1627-2.
37. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M. C. et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 73–80. Doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
38. Stegeman R., Nijman M., Breur J. M. P. J. et al. Cerebrum and cardiac protection with allopurinol in neonates with critical congenital heart disease requiring cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CRUCIAL): study protocol of a phase III, randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled, Dutch multicenter trial // *Trials.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 174. Doi: 10.1186/s13063-022-06098-y.
39. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 142, № 1. – P. 174–180. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.059.
40. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. et al. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial // *Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2011. – Vol. 142, № 1. – P. 174–80. Doi: 10.1016/j.jtcvs.
41. Sun L., Zhang K., Chen H. et al. Age-related changes in cerebral hemodynamics in children undergoing congenital cardiac surgery: a prospective observational study // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – Vol. 36, № 6. – P. 1617–1624. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.099.
42. Torbett B. E., Baird A., Eliceiri B. P. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier // *Frontiers in Neuroscience.* – 2015. – Vol. 4, № 9. – P. 70. Doi: 10.3389/fnins.2015.00070.
43. Torrance H. L., Benders M. J., Derks J. B. et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 350–357. Doi: 10.1542/peds.2008-2228.
44. Torre S., Biondani E., Menon T. et al. Continuous metabolic monitoring in infant cardiac surgery: toward an individualized cardiopulmonary bypass strategy // *Artif Organs.* – 2016. – Vol. 40, № 1. – P. 65–72. Doi: 10.1111/aor.12609.
45. Bel F. v., Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: pharmacologic adjuncts to hypothermia // *Semin Perinatol.* – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 152–159. Doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.003.
46. Saet A. v., Zeilmaier-Roest G. A., Stolker R. J. et al. Methylprednisolone in pediatric cardiac surgery: is there enough evidence? // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 73. Doi: 10.3389/fcvm.2021.730157.
47. Varan B., Tokel K., Mercan S. et al. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose // *Pediatr Cardiol.* – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 437–441. Doi: 10.1007/s00246-002-0118-3.
48. Whitlock R. P., Devereaux P. J., Teoh K. H. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1243–1253. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00273-1.
49. Xiong T., Pu L., Ma Y. F. et al. Safety of normothermic cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: a system review and meta-analysis // *Front Pediatr.* – 2021. – Vol. 14, № 9. – P. 75. Doi: 10.3389/fped.2021.757551.
50. Zyblewski S. C., Martin R. H., Shipes V. B. et al. Intraoperative methylprednisolone and neurodevelopmental outcomes in infants after cardiac surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 113, № 6. – P. 2079–2084. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.006.
31. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S. et al High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, vol. 60, no. 10, pp. 1386–1394. Doi: 10.1111/aas.12785.
32. Pozhilenkova E. A., Lopatina O. L., Komleva Y. K. et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, vol. 28, no. 4, pp. 397–415. Doi: 10.1515/revneuro-2016-0071.
33. Royse C. F., Saager L., Whitlock R. Impact of Methylprednisolone on Postoperative Quality of Recovery and Delirium in the Steroids in Cardiac Surgery Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Substudy. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, no. 1, pp. 239. Doi: 10.1097/ALN.0000000000001433.
34. Sauër A. M., Slooter A. J., Veldhuijzen D. S. et al. Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*, 2014, vol. 119, no. 5, pp.1046–1052. Doi: 10.1213/ANE.0000000000000248.
35. Schmitt K. R., Fedarava K., Justus G. Hypothermia During Cardiopulmonary Bypass Increases Need for Inotropic Support but Does Not Impact Inflammation in Children Undergoing Surgical Ventricular Septal Defect Closure. *Artif. Organs*, 2016, vol. 40, no. 5, pp. 470–479.
36. Shin W. J., Gwak M., Baek C. H. et al. Neuroprotective effects of lithium treatment following hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Childs Nerv Syst*, 2012, vol. 28, no. 2, pp.191–198. Doi: 10.1007/s00381-011-1627-2.
37. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M. C. et al. Ketamine Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, vol. 26, no. 1, pp. 73–80. Doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
38. Stegeman R., Nijman M., Breur J. M. P. J. et al. CeRebUm and Cardiac Protection with ALlopurinol in Neonates with Critical Congenital Heart Disease Requiring Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CRUCIAL): study protocol of a phase III, randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled, Dutch multicenter trial. *Trials*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 174. Doi: 10.1186/s13063-022-06098-y.
39. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 2011, vol. 142, no.1, pp. 174–180.
40. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. et al. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2011, vol. 142, no. 1, pp. 174–80. Doi: 10.1016/j.jtcvs.
41. Sun L., Zhang K., Chen H. et al. Age-Related Changes in Cerebral Hemodynamics in Children Undergoing Congenital Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, vol. 36, no. 6, pp. 1617–1624. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.099.
42. Torbett B. E., Baird A., Eliceiri B. P. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, vol. 4, no. 9, pp. 70. Doi: 10.3389/fnins.2015.00070.
43. Torrance H. L., Benders M. J., Derks J. B. et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 1, pp. 350–357. Doi: 10.1542/peds.2008-2228.
44. Torre S., Biondani E., Menon T. et al. Continuous Metabolic Monitoring in Infant Cardiac Surgery: Toward an Individualized Cardiopulmonary Bypass Strategy. *Artif Organs*, 2016, vol. 40, no. 1, pp. 65–72. Doi: 10.1111/aor.12609.
45. Bel F. v., Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: pharmacologic adjuncts to hypothermia. *Semin Perinatol*, 2016, vol. 40, no. 3, pp. 152–159. Doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.003.
46. Saet A. v., Zeilmaier-Roest G. A., Stolker R. J. et al. Methylprednisolone in Pediatric Cardiac Surgery: Is There Enough Evidence? *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 22, no. 8, pp. 73. Doi: 10.3389/fcvm.2021.730157.
47. Varan B., Tokel K., Mercan S. et al. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. *Pediatr Cardiol*, 2002, vol. 23, no. 4, pp. 437–441. Doi: 10.1007/s00246-002-0118-3.
48. Whitlock R. P., Devereaux P. J., Teoh K. H. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, vol. 386, pp. 1243–1253. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00273-1.
49. Xiong T., Pu L., Ma Y. F. et al. Safety of Normothermic Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Cardiac Surgery: A System Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, 2021, vol. 14, no. 9, pp. 75. Doi: 10.3389/fped.2021.757551.
50. Zyblewski S. C., Martin R. H., Shipes V. B. et al. Intraoperative Methylprednisolone and Neurodevelopmental Outcomes in Infants After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 2022, vol. 113, no. 6, pp. 2079–2084. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.006.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»  
Минобрнауки России, Россия, г. Кемерово, Сосновы  
бульвар, д. 6

**Ивкин Артем Александрович**

младший научный сотрудник лаборатории  
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии  
критических состояний НИИ КПССЗ  
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru, SPIN: 7708-9960

**Балахнин Дмитрий Геннадьевич**

врач анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ  
E-mail: balakhnindm@mail.ru

**Борисенко Дмитрий Викторович**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ  
E-mail: DBorisenko1@yandex.ru

**Григорьев Евгений Валерьевич**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
директора по научной и лечебной работе НИИ КПССЗ  
E-mail: grigoriev@hotmail.com SPIN: 2316-2287

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute for Complex Problems  
of Cardiovascular Diseases  
6, Sosnovy blvd., Kemerovo, 650002, Russia

**Ivkin Artem A.**

Junior Research Fellow of the Laboratory of Anesthesiology,  
Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions  
of the Research Institute for Complex Problems of  
Cardiovascular Diseases  
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

**Balakhnin Dmitry G.**

Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and Intensive  
Care Department of the Research Institute for Complex  
Problems of Cardiovascular Diseases  
E-mail: balakhnindm@mail.ru

**Borisenko Dmitry V.**

Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and Intensive  
Care Department of the Research Institute for Complex  
Problems of Cardiovascular Diseases  
E-mail: DBorisenko1@yandex.ru

**Grigoryev Evgeny V.**

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research  
and Medical Activities of the Research Institute for Complex  
Problems of Cardiovascular Diseases  
E-mail: grigoriev@hotmail.com