

На правах рукописи

Токмакова Ксения Александровна

**ЭКСТРАКАРДИАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ, КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ
ПРОГНОЗ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ПОРОКЕ
СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

/14.01.05. - кардиология/

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2014 г.

Работа выполнена в ФГБУ «Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, в отделении хирургии детей раннего возраста с врожденными пороками сердца.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

М.А. Зеленикин

Доктор медицинских наук, профессор

В.Н.Шведунова

Официальные оппоненты:

Басаргина Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор—заведующая кардиологическим отделением Научно-исследовательского Института педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН.

Котлукова Наталья Павловна- доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова»

Ведущее учреждение – «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» июня 2014 года в «14.00» часов, на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 по защите диссертаций при ФГБУ «Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН.

Автореферат разослан «26» мая 2014 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

Актуальность проблемы.

С середины 20 века детская кардиохирургия приобретает новый виток развития и темпы оказания помощи. Однако при качественной своевременной хирургической коррекции врожденного порока сердца, прогноз для дальнейшей жизнедеятельности может быть определен сочетанием сопутствующей дисфункции органов и систем. К факторам операционного риска относится экстракардиальная патология, встречаемая у 30% детей с врожденными пороками сердца [Левченко Е.Г., Лобачева Г.В., Шарыкин А.С., Berry G.J., Chang R.K.].

Экстракардиальная патология («extra» (лат.) - «вне», «внешний») - стойкая дисфункция органов и систем, имеющая как клиническое, так и/или лабораторно-инструментальное проявление, выявляющаяся при наличии верифицированной органической патологии сердца, влияющая на прогноз её течения или хирургической коррекции. Поиск диагностически значимых предикторов развития наиболее типичных осложнений, является важным моментом предоперационной подготовки пациента.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром и нейроэндокринная дисфункция- наиболее частые патологические состояния, манифестирующие в раннем детском возрасте, являются последствиями перинатального ишемически-гипоксического поражения. Искусственное кровообращение за счёт гиперпродукции цереброспинальной жидкости на фоне повышенного центрального венозного давления [Johanson C.E., Tarnaris A.] и изменений сосудистого тонуса, а также относительной окклюзии оттока за счет отека пахионовых грануляций паутинной оболочки закономерно приводит к изменению ликвородинамики. В случаях с исходной гидроцефалией на фоне снижения податливости внутричерепных структур, за счет исходного интерстициального отека, развития вазогенного, за счет повреждения гематоэнцефалического барьера, или цитотоксического отека, проведение

искусственного кровообращения сопровождается прогрессивным ростом ВЧД с развитием соответствующей клинической картины. Высокая концентрация цитокинов и интерлейкинов, обусловленная временем ишемии миокарда и ИК-зависимой эндотелиальной дисфункцией, а также стимуляция периферических барорецепторов, приводит к активации выработки вазопрессина и последующему увеличению концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ). Возникновение рефлекторного увеличения плазменной концентрации кортикоидных гормонов способствует формированию адекватного сосудистого обеспечения стрессовой реакции. С другой стороны, в момент экстренной адаптации чрезмерная выработка ренина, приводит к образованию ангиотензина-II, высвобождению катехоламинов из аксонов симпатических нейронов, что в свою очередь вызывает дополнительную симпатическую активацию. Множественное перинатальное повреждение нейрональной ткани обуславливает нарушение процессов проведения импульса, образования и оттока лимфы, а также стойкой нейроэндокринной дисфункции. В ответ на воздействие хирургического вмешательства в роли стрессового фактора, развивается стойкая декомпенсация нейроэндокринного регулирования, приводящая к неадекватному адренергическому обеспечению системной гемодинамики. Изменения концентрации кортикоидных гормонов являются показателем скрытой эндокринной дисфункции, имеющим прогностическое значение в степени устойчивости к стрессовому фактору.

В отделении хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей раннего возраста ФГБУ НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН накоплен значительный опыт лечения пациентов с сочетанием порока сердца с сопутствующей патологией органов и систем. Отсутствие общепринятых алгоритмов диагностического поиска предикторов развития ранних осложнений, определили цель и задачи настоящего исследования.

Целью данной работы является:

Определение роли экстракардиальной патологии (ЭКП) у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, как фактора, обуславливающего прогноз хирургической коррекции.

Для достижения данной цели предполагается решение следующих задач:

1. Провести анализ исходного состояния пациентов раннего детского возраста с врожденным пороком сердца в сочетании с экстракардиальной патологией органов и систем;
2. Изучить непосредственные результаты хирургического лечения врожденного порока сердца у детей раннего возраста с наличием экстракардиальной патологии органов и систем;
3. На основании полученных данных определить клинические и лабораторно-диагностические предикторы развития ранних постоперационных осложнений у пациентов данной группы.
4. На основании полученных результатов создать алгоритм кардиологической тактики предоперационной подготовки пациентов с наличием патологического экстракардиального субстрата.

Научная новизна

Данная работа по комплексному исследованию результатов хирургического лечения врожденных пороков в сочетании с экстракардиальной патологией у детей раннего возраста, выполнена впервые в России. Определена частота встречаемости патологии, сопутствующей врожденному пороку сердца, проведен анализ особенностей течения раннего послеоперационного периода для пациентов с наличием преморбидного фона, определены предикторы развития ранних постоперационных осложнений. Сформулирован предоперационный алгоритм диагностического

обследования пациентов данной возрастной группы, определены факторы риска выполнения хирургического лечения со стороны сопутствующего заболевания. Представлена электронная система стратификации хирургического риска.

Практическая ценность исследования

На основании проведенного исследования автором сформированы группы риска развития ранних послеоперационных осложнений, доказано участие, а также приведено научное обоснование роли натрийуретического пептида в регуляции патологической ликвородинамики, доказано значение уровня кортикостеронемии в прогнозировании ранних послеоперационных осложнений. Обозначенные предикторы хирургического риска структурированы в электронную систему предоперационной стратификации хирургического риска.

Основные положения, выносимые на защиту

- У детей раннего возраста с врожденными пороками сердца экстракардиальная патология встречается с частотой 14,8%, патология центральной нервной системы-6,5% наблюдений, патология дыхательной системы- 1,4% случаев, патология мочевыделительной системы-1,0%, латентные формы внутриутробного инфицирования - 1,2%, генетическая патология -в 4,7% наблюдаемых пациентов.
- В раннем послеоперационном периоде пациенты с врожденным пороком сердца в сочетании с экстракардиальной патологией нуждаются в применении достоверно больших доз кардиотонической поддержки, в более длительном проведении искусственной вентиляции легких, интенсивной терапии, длительном стационарном лечении, характеризовались более высоким показателем госпитальной летальности.

- Наличие у пациентов с врожденным пороком сердца сопутствующих ликвородинамических нарушений, повышение индекса ВДЧ/площадь поверхности тела пациента более 200 сопряжено длительным проведением интенсивной терапии и стационарным лечением.
- Уровень натрийуретического пептида более 135 нг/мл является предиктором развития ликвородинамических нарушений, гипогиперкортикостеронемия, а также компенсированные формы гипотиреоза сопровождаются более частым развитием ранних послеоперационных осложнений и длительного стационарного лечения.

Реализация результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику и применяются в отделениях: хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей раннего возраста, ФГБУ НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике кардиохирургических и кардиологических центров Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены 16 января 2013 года на объединенной конференции отделения хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей раннего возраста, неотложной хирургии врожденных пороков сердца у детей раннего возраста, отделения хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей старшего возраста, отделения реанимации и интенсивной терапии. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 9 в центральной печати.

Объём и структура работы

Диссертация написана на русском языке на 178 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Иллюстративный материал представлен 17 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает 157 источников, из них 38 отечественных и 119 зарубежных авторов.

Основное содержание работы

В главе «Введение», на основании краткого изложения актуальности проблемы, сформулированы цель и задачи представленной работы.

Глава «Обзор литературы» – изложена на 46 страницах машинописного текста. Дана полная информация о современном состоянии вопроса, подробно изложен исторический аспект стратификации хирургического риска в детской кардиохирургической практике. Проанализированны вопросы влияния гуморальных регуляторов (в частности гормонального статуса пациента, уровня кортикостеронемии, натрийуретического пептида) на течение раннего постоперационного периода, определены критерии, позволяющие выполнить предоперационный прогноз.

В главе «Клиническая характеристика пациентов и методы исследования», изложенной на 24 страницах, выполнена клиническая характеристика пациентов основной и контрольной группы наблюдения. Проведена оценка клинического статуса пациентов в зависимости от исходных форм сопутствующих заболеваний, охарактеризованы все современные методы исследования.

В главе «Результаты хирургического лечения врожденных пороков сердца в сочетании с экстракардиальной патологией» в качестве иллюстраций представлены 8 рисунков и 11 таблиц. Глава посвящена тщательному анализу непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с сочетанием врожденного порока сердца и экстракардиальной патологии. Определена частота типоспецифических

осложнений, выполнена оценка госпитальной летальности. Впервые определено компенсаторное повышение концентрации натрийуретического пептида у пациентов с патологией ликвородинамики. Показана роль гиперкортикостеронемии в развитии ранних нарушений гемодинамики постоперационного периода. В обоих случаях определены количественные критерии оценки.

В главе «Обсуждение полученных результатов» акцентированно внимание на вопросах показаний к проведению дополнительного диагностического обследования пациентов с наличием преморбидного фона, причинах развития ранних осложнений при отдельных формах заболеваний, вопросах проведения превентивной тропной терапии с целью минимизации хирургического риска. В данной главе исследователь проводит сопоставление данных, полученных в результате выполненной работы с литературными.

Заключение представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации.

Выводы отражают основные результаты выполненного исследования, соответствуют поставленным задачам.

Методы исследования и клиническая характеристика больных.

В работе представлен анализ результатов обследования и хирургического лечения 240 пациентов в возрасте от года до трех лет, оперированных в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с 2008 по 2010 год по поводу врожденного порока сердца. Дизайн исследования построен по схеме «случай-контроль». Основную группу наблюдения составили 120 человек с наличием врожденного порока сердца в сочетании с экстракардиальной патологией. Контрольное наблюдение проведено на выборке из 120 человек без клинических и лабораторно-инструментальных признаков сочетанной патологии. Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, тяжести патологии сердечно-сосудистой системы ($p=0,434$)

и условиям выполняемого хирургического лечения ($p=0,106$). Антропометрические параметры были различными ($p=0,001$), учитывая преморбидный фон пациентов основной группы наблюдения, структура врожденных пороков сердца соответствовала одинаковой тяжести выполняемой коррекции (Aristotel-Score, $p=0,781$).

К преморбидному фону были отнесены генетические заболевания, патология центральной нервной системы в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома и структурных мальформаций, имеющих клиническое проявление в виде нарушений ликвородинамики; болезни органов дыхания в виде частых эпизодов бронхообструкции в анамнезе; структурные мальформации мочевыделительной системы без нарушения выделительной функции, а также персистирующие формы ВУИ, которые были расценены как полисистемные поражения.

В подгруппу пациентов с патологией центральной нервной системы (53 человека) были отнесены дети с наличием нарушений ликвородинамики вне зависимости от исходного органического субстрата.

К подгруппе пациентов с патологией органов дыхания (11 человек) отнесены дети с частыми эпизодами бронхообструктивного синдрома (63,6%), с анамнестическим указанием на проведение пролонгированной искусственной вентиляции легких в постнатальном периоде (36,4%). Единым механизмом патогенетических событий в данной подгруппе - повышенную склонность к развитию бронхообструктивного синдрома за счет диспластических изменений. При изучении исходного статуса пациентов с нефротической патологией, спектр заболеваний представлен врожденным одно-или-двухсторонним гидронефрозом 2-3 степени. У 25% детей было верифицировано наличие удвоение чашечно-лоханочной системы, фильтрационно-выделительная функция была компенсирована.

В подгруппе пациентов с признаками внутриутробного инфицирования обобщены пациенты, имеющие анамнестические указания на

угрозу данного инфицирования, а также имеющие положительный титр иммуноглобулинов G к возбудителю. Микоплазменное инфицирование наблюдалось в 30% случаев, цитомегаловирусное- в 20%, хламидийное инфицирование – у 50% пациентов.

Группа детей с генетической патологией состояла из 38 пациентов, спектр заболеваний был представлен болезнью Дауна (50%); синдромом Ульриха-Нунан (5,4%); VACTERL-association (5,4%); синдромом Шерешевского-Тернера (2,6%); синдромом Смита-Леви –Опица (2,6%). В остальных 34% наблюдений выполнена оценка индекса стигмации согласно таблицам Л.О.Бадаляна, патологическим считалось значение более либо равное трем.

Для выявления прогностически значимых предикторов развития послеоперационных осложнений, все пациенты, включенные в исследование представлены, как однородная когорта.

Результаты хирургического лечения врожденных пороков сердца в сочетании с экстракардиальной патологией

Течение раннего послеоперационного периода проанализировано у 120 пациентов, перенесших коррекцию врожденного порока сердца при наличии экстракардиальной патологии и 120 человек с отсутствием преморбидного фона, что соответствовало 100%-м наблюдений основной и контрольной групп. Среди общей популяции пациентов раннего детского возраста с врожденными пороками сердца (как монокомпонентными, так и комбинированными) определена частота встречаемости экстракардиальной патологии, которая составила 14,8%. Данный показатель соотносим с данными как российской, так и зарубежной литературы.

Кардиотонический индекс в группе детей с экстракардиальной патологией при ВПС составил $7,4 \pm 0,3$ мкг/кг/мин [4,0...19,0]; в группе контроля $6,6 \pm 0,3$ мкг/кг/мин [3,0...16,0]; и был достоверно различным ($p=0,044$). При этом признаки выраженной сердечной недостаточности с

объемом кардиотонической поддержки выше 10 мкг/кг/мин., отмечались у 37 пациентов (30,8%) основной группы и 22 пациентов (18,3%) группы контроля. Дети с наличием сопутствующих заболеваний нуждались в применении ИВЛ в течение от 4 до 856 часов, [Me=42 часа], при отсутствии преморбидного фона - от 4 до 12 часов, [Me=14 часов]. При сочетании врожденного порока сердца с экстракардиальной патологией средняя максимальная продолжительность искусственной вентиляции легких наблюдалась у детей с исходной патологией дыхательной системы $116,9 \pm 43,9$ [4...432], в 36,4% случаев (4-х пациентов) продолжительность искусственной вентиляции легких превысила 10 суток.

Общий объем транссудации (ООТ) определялся суммой ежесуточной транссудации за все время нахождения в стационаре. В основной группе наблюдения данный показатель был равен $24,6 \pm 2,8$ мл/кг и отличался от группы контроля $14,2 \pm 2,3$ мл/кг с достоверной значимостью ($p=0,005$). Более высокий объем транссудации был характерен как для комбинированных, так и для монокомпонентных форм врожденных пороков сердца. В основной группе наблюдения объем диуретической терапии составил $1,53 \pm 0,2$ мг/кг фуросемида [0,0...1,6 мг/кг]; в группе контроля $0,81 \pm 0,1$ мг/кг [0,0...0,8 мг/кг], показатели были достоверно различны ($p=0,001$).

Осложненный послеоперационный период наблюдался в основной группе у 95 пациентов (79,2%). Ведущее место среди осложнений занимала сердечная недостаточность – 37 детей (30,8%); неврологические осложнения - у 25 пациентов (20,8%). Среди пациентов контрольной группы осложненное течение послеоперационного периода было определено в 34 случаях (28,3%). Сроки нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии были достоверно различными ($p=0,001$), в основной группе наблюдения варьировали от 1 до 48 суток; Me=1, в группе контроля от 1 до 6 суток; Me=1. Средняя продолжительность стационарного лечения пациентов основной группы также отличалась от группы контроля ($p=0,001$); диапазон

от 2-х до 50 дней ; Me=9 в основной группе и от 2-х до 26 дней; Me=7 в группе контроля.

С целью выявления предикторов развития ранних послеоперационных осложнений все пациенты как основной, так и контрольной группы наблюдения были объединены в единую когорту, в качестве предполагаемых факторов риска оценены маркеры перинатального повреждения. Индекс стигмации, более или равный трем, а также выраженная степень гипостатуры являлись значимым предикторами пролонгированного лечения, как в условиях ОРИТ ($r=0,532$; $p=0,001$; $r=0,762$; $p=0,001$), так и в стационаре ($r=0,560$; $p=0,001$; $r=0,517$; $p=0,001$). Все осложнения имели взаимосвязь с маркерами перенесенной или же настоящей гипоксемии: низкая оценка по Апгар и системная гипоксемия обуславливала увеличение объема КТИ ($r=-0,672$; $p=0,001$; $r=-0,475$; $p=0,002$), времени проведения стационарного лечения ($r=0,580$; $p=0,001$; $r=0,470$; $p=0,001$). При этом анамнестическое указание на проведение длительной искусственной вентиляции постнатально также коррелировало с объемом КТИ ($r=0,457$; $p=0,001$), длительностью настоящей ИВЛ ($r=0,436$; $p=0,001$), продолжительностью стационарной терапии ($r=0,564$; $p=0,001$). Большой объем трансудации был присущ пациентам с признаками ВУИ ($r=0,327$; $p=0,002$), гипоксемией ($r=0,481$; $p=0,001$). Внутриутробные инфекции также являлись предикторами применения более высоких доз кардиотонических препаратов ($r=0,453$; $p=0,001$), проведения пролонгированной ИВЛ ($r=0,397$; $p=0,002$), длительного стационарного лечения ($r=0,542$; $p=0,001$).

Факторы, определяемые нами, как прогностически значимые, были объединены в систему стратификации экстракардиального риска «Экстра-КАРД». Работе с данной программой оценки риска доступна с использованием любого браузера.

Анализ влияния патологической ликвородинамики на частоту развития осложнений раннего послеоперационного периода, показал значимое

увеличение времени проведения ИВЛ ($p=0,001$) и лечения пациентов в условиях ОРИТ ($p=0,02$), при патологическом увеличении коррегирированного внутреннего диаметра черепа (по данным нейросонографии): индекс ВДЧ/площадь поверхности тела пациента более 200. Сопоставление сравниваемых групп по исходному уровню натрийуретического пептида выявило превалирование его значений в группе с отягощенным преморбидным фоном ($291,0 \pm 82,9$ пг/мл vs $53,0 \pm 14,0$ пг/мл, $p=0,015$).

Уровень В-НУП показал достаточно высокое предсказательное значение развития неврологических осложнений после операций с искусственным кровообращением (площадь под кривой = 0,815, $p=0,006$). В качестве порогового значения определен уровень НУП равный 135 пг/мл, который сопровождался более частым развитием неврологической дисфункции в группе детей с ГГС- 87,5% по отношению к нормальным значениям НУП - 57% ($p=0,0284$).

Для всех пациентов выполнена оценка исходной кортикоидной и тиреоидной функции, гиперкортикостеронемия верифицирована при уровне плазменного кортизола более 600 нмоль/л, гипотиреоз при значении ТТГ более 6,0 мкМЕ/мл, T_3 - менее 3,8 пмоль/л, T_4 -менее 12 пмоль/л. При равных условиях хирургической коррекции частота послеоперационных осложнений составила 32,4% при наличии гиперкортикостеронемии (13,5% представлены монокомпонентными ВПС), по отношению к 8% для детей с нормальным гормональным фоном ($p=0,001$). Анализ течения раннего послеоперационного периода показал статистически значимую корреляцию гиперкортикостеронемии с величиной кардиотонического индекса ($p=0,041$), продолжительностью искусственной вентиляции легких ($p=0,012$), количеством дней стационарного лечения ($p=0,001$). При исходном уровне кортизола выше 600 нмоль/л частота наблюдаемых осложнений возрастала до 57,6% ($S=0,609$; $p=0,015$). Гиперкортикостеронемия являлась значимым предиктором проведения у пациентов пролонгированной ИВЛ, применения

высоких доз кардиотонической поддержки, длительного лечения в условиях отделения ОРИТ, а также стационарного лечения.

Клинических проявлений гипотиреоза, и фенотипических в частности во всех случаях мы не наблюдали. У данной категории пациентов во всех случаях мы наблюдали потребность в более высоких дозах кардиотонической поддержки, более длительной лечение в условиях отделения реанимации и стационара.

Обсуждение полученных результатов

При анализе «пути» пациентов с наличием экстракардиальной патологии от момента первичной диагностики врожденного порока сердца до кардиохирургического стационара в нашей стране, остановимся на двух основных, отмеченных нами, проблемах лечения. При наличии сопутствующей патологии, нередко преобладает стремление первично скорректировать данный патологический процесс, что удлиняет сроки до выполнения хирургического лечения врожденного порока сердца, приводит к прогрессированию недостаточности кровообращения, развитию процессов гистологических и морфо-функциональных изменений миокарда, нарастанию степени гипоксемии. Несмотря на суммарную тяжесть состояния данных пациентов, коррекция врожденного порока сердца является значимым условием пролонгирования их жизнедеятельности и повышения качества жизни. Второй рассматриваемой проблемой, является неполная диагностика и редкое выявление экстракардиальной патологии при врожденном пороке сердца. Многие клинические проявления патологического процесса остаются нераспознанными за «маской» недостаточности кровообращения, отдельные маркеры не учитываются, как значимые. Большое количество заболеваний было выявлено впервые лишь на стационарном этапе лечения. Ранний акцент внимания на диагностике экстракардиальной патологии у детей с врожденными пороками сердца должен обеспечить своевременное лечение или же медикаментозную

амбулаторную подготовку к коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения.

В нашей работе мы выполнили оценку роли отдельных патологических состояний в формировании ранних постоперационных осложнений при коррекции врожденных пороков сердца.

Критерием клинического риска по нашему мнению является факт перенесенного ишемически-гипоксического поражения органов и систем. К этой категории пациентов были отнесены дети с анамнестическим указанием на перинатальное поражение, низкую оценку по шкале Апгар при рождении, постнатальное проведение искусственной вентиляции легких, а также пациенты с настоящей гипоксемией, обусловленной врожденным пороком сердца. При очевидных различиях в пусковых механизмах формирования гипоксии экзогенного или эндогенного происхождения, метаболические изменения в условиях дефицита кислорода в значительной мере стереотипны. Множественное повреждение нейрональной ткани приводит к нарушению процессов проведения импульсов, образования и оттока лимфы, стойкой нейро-эндокринной дисфункции головного мозга.

В нашей работе мы считали необходимым провести поиск диагностически значимых гуморальных факторов, способных показать исходную способность организма обеспечить адекватный ликвородинамический отток при ускоренных темпах секреции. При оценке исходной плазменной концентрации натрийуретического пептида были отобраны пациенты, не имеющие исходной недостаточности кровообращения при врожденном пороке сердца. Целью создания данной выборки стало исключение воздействия кардиального фактора на количественное повышение гормона. Полученные положительные корреляции исходной концентрации В-НУП со степенью ликвородинамических нарушений позволили нам подтвердить участие

данного пептида в регуляции церебральной ликвородинамики. Увеличение числа ранних послеоперационных неврологических осложнений при коррекции врожденного порока сердца у пациентов с исходно высокой концентрацией пептида позволило определить его пороговое значение, как прогностический фактор риска. Таким образом, стало очевидным, что исходная внутричерепная гипертензия повышает риск развития неврологических осложнений после хирургической коррекции врождённых пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Кроме того, внутричерепная гипертензия характеризуется более высоким исходным уровнем В-типа натрийуретического пептида, а его исходная плазменная концентрация более 135 пг/мл характеризуется большим риском повреждения нервной системы.

В нашем наблюдении определена большая частота осложнений у пациентов с гиперкортикостеронемией, спектр представлен сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью и неврологическими нарушениями. При концентрации сывороточного кортизола более 600 нмоль/л, число осложнений было достоверно большим. При известном нормальном диапазоне значений сывороточного кортизола для раннего детского возраста, во всех случаях, рассмотренных нами, была выявлена гиперкортикостеронемия, при наличии эпизода стойкой ишемии в анамнезе. Подобный гормональный профиль считаем отражением компенсированной надпочечниковой недостаточности, увеличением кортикоидной функции при минерало-кортикоидной диссоциации. Низкий уровень кортизола определен не был, так как подобный характер декомпенсации имеет стойкие клинические проявления надпочечниковой недостаточности и диагностируется амбулаторно, требует профильного лечения на предгоспитальном этапе. Исходная гиперкортикостеронемия (600 нмоль/мл по сывороточному кортизолу и более) является предиктором развития

осложнений.

Гипофункция щитовидной железы была определена нами у всех пациентов с наличием предрасполагающих факторов. Частота данной патологии наблюдалась в 15,8% случаев, что соответствует встречаемости гипотиреоза в общей популяции детей. Во всех случаях мы наблюдали большее число неспецифических осложнений раннего постоперационного периода, что подтверждается данными российской и зарубежной литературы. При наличии гипофункции щитовидной железы, пациенты нуждались в применении более высоких доз кардиотонической поддержки, мы наблюдали более интенсивные темпы трансудации, необходимость применения более высоких доз диуретических препаратов. Считаем, что развитие более выраженных симптомов недостаточности кровообращения обусловлено двумя патогенетическими механизмами. Во-первых, для явлений гипотиреоза характерны низкие скорости метаболических процессов, что вызывает недостаточное кислородное обеспечение клетки (и кардиомиоцита в частности) на фоне повышенного потребления. Во-вторых, гипотиреоз обуславливает повышенную гигроскопичность тканей, что приводит к значимому увеличению преднагрузки в раннем постоперационном периоде. Оценка гормонального статуса ребенка ранних лет, должна включать в себя проведение количественного определения тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы. Для более полной диагностики эндокринных нарушений, считаем необходимым выполнять оценку гормонального статуса во всех случаях, когда пациент имеет предрасполагающие факторы.

На основании проведенного анализа были сформулированы следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. У детей раннего возраста с врожденными пороками сердца экстракардиальная патология диагностирована у 14,8% пациентов: патология

центральной нервной системы-6,5% наблюдений, патология дыхательной системы - 1,4% случаев, патология мочевыделительной системы - 1,0%, латентные формы внутриутробного инфицирования - 1,2%, генетическая патология - в 4,7% наблюдаемых пациентов. Летальность в раннем послеоперационном периоде составляет 9%.

2. В раннем послеоперационном периоде пациенты с врожденным пороком сердца в сочетании с экстракардиальной патологией нуждались в применении достоверно больших доз кардиотонической поддержки ($p=0,001$), в более длительном проведении искусственной вентиляции легких ($p=0,044$), интенсивной терапии ($p=0,01$), длительном стационарном лечении ($p=0,001$), характеризовались более высоким показателем госпитальной летальности ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля.

3. Спектр осложнений раннего послеоперационного периода в основной и контрольной группах является однородным, однако осложнения у детей с экстракардиальной патологией наблюдаются достоверно чаще: острая сердечная недостаточность -44,7% ($p=0,046$), дыхательная недостаточность-36,3% ($p=0,008$), неврологические осложнения-35,8% ($p=0,001$), острая почечная недостаточность-37,5% ($p=0,001$).

4. Наличие у пациентов с врожденным пороком сердца сопутствующих ликвородинамических нарушений в виде увеличения индекса ВДЧ/ S более 200, и ВДЧ/ рост более 1,2, сопряжено длительным проведением интенсивной терапии и стационарным лечением.

5. Исходный уровень натрийуретического пептида более 135 нг/мл является предиктором развития ликвородинамических нарушений, гиперкортикостеронемия (600 нмоль/л по сывороточному кортизолу и более), а также компенсированные формы гипотиреоза (Т3 менее 3,8 пмоль/л, ТТГ более 2,0 мкМЕ/мл) является предиктором развития ранних послеоперационных осложнений и, как следствия, длительного стационарного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении догоспитального обследования пациентов с врожденными пороками сердца, является важным выявление экстракардиальной патологии, как фактора, влияющего на течение послеоперационного периода.

2. При наличии в анамнезе перинатального ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы, необходимо проведение комплексного обследования, включающего выполнение нейросонографии с расчётом морфометрических индексов, определение исходного уровня натрийуретического пептида, сывороточного кортизола.

3. Пациентам с индексом стигмации более либо равным трем, или с наличием генетического заболевания, показано проведение нейросонографии, УЗИ-органов забрюшинного пространства, оценке минерало-кортикоидной функции, тиреоидный статус.

4. У пациентов, имеющих анамнестическое указание на проведение длительной искусственной вентиляции легких на первых месяцах жизни, или же эпизоды бронхообструктивного синдрома до 3-4 раз в год, нуждаются в обследовании у пульмонолога.

5. При подозрении на гипотиреоз или же наличием факторов риска его возникновения, показано проведение предоперационной медикаментозной терапии препаратами тироксина.

6. При выявлении патологии мочевыделительной системы у ребенка с ВПС показано проведение оценки выделительной и экскреторной функции почек.

7. При наличии у ребенка с ВПС персистирующих форм внутриутробных инфекций показано проведение предоперационной иммунокоррегирующей терапии.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Токмакова, К.А. «Влияние экстракардиальной патологии у детей с ВПС на результаты хирургического лечения» /Токмакова К.А., Зеленикин М.А.// Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»(приложение).- 2009.- Т. 12.- № 4.-стр.23.
2. Токмакова, К.А. «Гипертензионно-гидроцефальный синдром, как фактор риска развития ранних послеоперационных осложнений у детей с ВПС» / Токмакова К.А., Купряшов А.А., Плющ М.Г., Зеленикин М.А.// Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»(приложение).- 2010.- № 10.-стр.163.
3. Бокерия, Л. А. «Роль эндотелиальной дисфункции в развитии коагуляционных нарушений после операций с искусственным кровообращением у детей» / Бокерия Л. А., Купряшов А. А., Климович Л. Г., Козар Е. Ф., Самсонова Н. Н., Токмакова К. А., Зеленикин М. А. // Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2011.- Т. 12.- № 4. -стр. 18-23.
4. Бокерия, Л. А. «Влияние состояния тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на развитие периоперационных кровотечений у детей после операций с искусственным кровообращением» / Бокерия Л. А., Купряшов А. А., Козар Е. Ф., Климович Л. Г., Самсонова Н. Н., Токмакова К. А., Зеленикин М. А. // Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2011.- Т. 12.- № 4.-стр. 4-17.
5. Бокерия, Л. А «Роль педиатрических и кардиологических факторов для прогноза кровопотери у детей с врожденными пороками сердца после

- операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения»./ Бокерия Л. А., Купряшов А. А., Козар Е. Ф., Дедушкина Н. Ю., Токмакова К. А., Самсонова Н. Н.//Детские болезни сердца и сосудов.- 2011.- № 4.-стр. 25-35.
- 6.** Бокерия, Л.А «Влияние состояния системы фибринолиза на развитие периоперационных кровотечений у детей после операций с искусственным кровообращением»./ Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Зеленикин М.А.// Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2011.- Т. 12.- № 5.-стр. 41-48.
- 7.** Бокерия, Л. А. «Роль искусственного кровообращения в развитии геморрагических осложнений у детей после коррекции врожденных пороков сердца»./ Бокерия Л. А., Купряшов А. А., Козар Е. Ф., Климович Л. Г., Самсонова Н. Н., Токмакова К. А., Аверина Т. Б., Зеленикин М. А.// Детские болезни сердца и сосудов.- 2011.- № 3.- стр. 4-14.
- 8.** Бокерия, Л.А. «Активность системы фибринолиза после операций с искусственным кровообращением у детей»./ Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Зеленикин М.А., Фокина Н.С.// Клиническая физиология кровообращения.- 2011.- № 3.- стр. 70-73.
- 9.** Токмакова, К.А. «Структура экстракардиальной патологии, наиболее часто определяемой у детей с врожденным пороком сердца в возрасте от года до трех» / Токмакова К.А. // «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины», Материалы IV Международной научно-практической конференции.-2010.-стр. 110-111.
- 10.** Токмакова, К.А. «Исходные нарушения ликвородинамики, как фактор риска коррекции врожденных пороков сердца в условиях

- искусственного кровообращения» / Токмакова К.А., Шведунова В.Н., Купряшов А.А., Зеленикин М.А. // Материалы II Международной Научно-практической конференции «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий».- 2011.- стр.213-215.
- 11.**Купряшов, А.А. «Качественный и количественный ответ тромбоцитарного гемостаза на искусственное кровообращение у детей»./ Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Зеленикин М.А.// Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания(приложение)».- 2012г.-том 13.-№3.- стр.126.
- 12.**Шведунова, В.Н. «Нейроэндокринная дисфункция, как показатель сниженной толерантности к условиям искусственного кровообращения у детей первых лет жизни»./ Шведунова В.Н., Плющ М.Г., Купряшов А.А., Токмакова К.А., Зеленикин М.А // Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания (приложение)».- 2012г.- том 13.- №3.-стр.131.
- 13.**Шведунова, В.Н.«Клинико-гемодинамические и биохимические сопоставления в раннем периоде после кавапульмонального анастомоза у детей раннего возраста»./ Шведунова В.Н., Плющ М.Г., Купряшов А.А., Токмакова К.А., Зеленикин М.А.// Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания(приложение).-2012г.-том 13.-№3.- стр.133.
- 14.**Зеленикин, М.А «Экстракардиальная патология, как фактор, определяющий прогноз хирургической коррекции у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца»./ Зеленикин М.А., Токмакова К.А.// Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2012г.-том 13.- №4.- С.13-20.

- 15.**Шведунова, В.Н. «Результаты хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей с наличием экстракардиальной патологии» / Шведунова В.И., Токмакова К.А., Дедушкина Н.Ю., Барышникова И.Ю., Зеленикин М.А.// Детские болезни сердца и сосудов.- 2012г.- №2.-стр.20-27.
- 16.**Токмакова, К.А. «Стратификационные системы периоперационного риска у детей в кардиохирургической практике»./ Токмакова К.А.//Информационный сборник «Сердечно-сосудистая хирургия».- 2013г.-№2.-стр.25-32.

Подписано в печать: 23.05.2014г.

Заказ № 8631 Тираж – 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru