

На правах рукописи.

Манерова Ася Фароковна

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ**

(Анестезиология и реаниматология - 14.00.37)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2008г

Диссертационная работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Научные руководители:

Академик РАМН, профессор

Бокерия

Лео Антонович

Доктор медицинских наук, профессор

Лобачева

Галина Васильевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,

Козлов

Заведующий отделением

Игорь Александрович

анестезиологии и реанимации

Научно-исследовательского института

трансплантологии

и искусственных органов МЗСР РФ

Доктор медицинских наук,

Никитин

Заведующий отделением реанимации

Евгений Станиславович

и интенсивной терапии

Научного Центра Сердечно-сосудистой

Хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Ведущая организация:

Российский Научный Центр Хирургии

им. Академика Б.В. Петровского РАМН

Защита диссертации состоится «28» марта 2008 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (117931, Москва, Рублевское шоссе, 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «_____» _____ 2008 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.

Актуальность темы исследования

Транспозиция магистральных артерий (ТМА) – один из наиболее распространенных врожденных пороков сердца, которые без оперативного вмешательства сопровождаются абсолютной летальностью. Частота ТМА по данным разных авторов составляет 5-15% от всех врожденных пороков сердца (Бураковский В.И., Бокерия Л.А., 1996; Park M.K. et al., 2002) и составляет 20,1-30,5 на 100 000 живорожденных, с выраженным преобладанием (60-70%) мальчиков (Chang A.C. et al., 1998).

Без оперативного лечения в первую неделю жизни погибают до 30% новорожденных с ТМА, в первый год жизни – 90% детей (Castaneda A.R. et al., 1994; Braunwald E., 2001). В настоящее время основными причинами ранней летальности после операции артериального переключения (оАП) являются недостаточность левого желудочка (ЛЖ) и легочная гипертензия (ЛГ), и поэтому на первый план выходят проблемы предоперационной подготовки и послеоперационной интенсивной терапии.

Несмотря на многолетний опыт выполнения оАП в НЦ ССХ им А.Н. Бакулева, недостаточно изучено течение ближайшего послеоперационного периода у детей с разными анатомическими вариантами ТМА, не определены пред- и послеоперационные факторы риска. Проблема послеоперационного ведения детей с ТМА не отражена в отечественных научных исследованиях. Отсутствуют данные по использованию ингибиторов фосфодиэстеразы III (иФДЭ III), объему жидкости и диуретической поддержке.

Резюмируя вышесказанное, становится очевидной необходимость изучения пред-и послеоперационного выхаживания новорожденных с ТМА.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения новорожденных и детей грудного возраста после операции артериального переключения за счет оптимизации послеоперационной интенсивной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить основные осложнения, сроки их формирования и предикторы развития после анатомической коррекции различных вариантов ТМА.
2. Выявить факторы риска развития острой сердечной недостаточности у пациентов после анатомической коррекции ТМА.
3. Определить показатели гемодинамики, свидетельствующие о компенсированной сердечной недостаточности и адекватной системной перфузии.
4. Изучить влияние инфузии иФДЭ III на гемодинамику и выживаемость у пациентов с острой недостаточностью ЛЖ и ПЖ после оАП.
5. Установить структуру, факторы риска и предикторы летального исхода у пациентов после анатомической коррекции ТМА.

Научная новизна исследования

1. Впервые в России изучены течение послеоперационного периода, основные осложнения и летальность у детей после анатомической коррекции ТМА. Показано, что дети с ТМА ДМЖП старше 3 месяцев жизни формируют 2/3 летальных исходов после оАП.
2. Впервые в России определены факторы риска осложненного течения раннего послеоперационного периода и предикторы неблагоприятного исхода после анатомической коррекции простой ТМА и ТМА ДМЖП. Впервые описано отрицательное прогностическое значение градиента центральной и периферической температуры $> 2,5^{\circ}$ после оАП.
3. Впервые в России применены иФДЭ III в лечении острой недостаточности левого и правого желудочков у пациентов после оАП. Показано, что их использование для лечения низкого сердечного выброса у детей с «простой» ТМА и ТМА ДМЖП достоверно ($p=0,0004$) снижает летальность от острой сердечной недостаточности.

Практическая значимость

1. Определены «критические» значения показателей гемодинамики у па-

циентов после оАП.

2. Установлены предикторы неблагоприятного исхода после оАП.
3. Полученные данные о влиянии иФДЭ III на гемодинамику у пациентов после анатомической коррекции ТМА позволяют рекомендовать его в качестве препарата первого выбора у пациентов группы риска по развитию острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.
4. Разработан стандарт интенсивной терапии новорожденных и детей первого года жизни после оАП, позволивший улучшить результаты оперативного лечения у детей с ТМА.

Реализация результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения реанимации и интенсивной терапии недоношенных и новорожденных детей НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Апробация диссертации

Основные положения исследования доложены и обсуждены на:

- VIII ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва, 2004 год.
- X Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2006 г.
- XI ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва, 2007 год.

Положения выносимые на защиту.

1. Факторами риска сердечной недостаточности после анатомической коррекции простой ТМА являются дооперационные показатели КДОЛЖ < 36 мл/м², ИФЛЖ ≥ 2 и КТИ менее 62,6%, а ТМА ДМЖП – возраст на момент операции более 3 месяцев, наличие множественных ДМЖП и диаметр ЛА $> 2,5$ z-score.
2. Показателями адекватного сердечного выброса у пациентов после оАП являются САД более 60 мм рт. ст., сАД более 45 мм рт. ст., ДЛП и ЦВД менее 12 мм рт. ст. и диурез 2-3 мл/кг/час.
3. Инфузия иФДЭ III у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса

после оАП достоверно снижает летальность от острой сердечной недостаточности ($p=0,0004$).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них в центральной печати – 6 журнальных статей.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа изложена на 131 странице, содержит 48 таблиц, 13 рисунков. Указатель литературы включает 134 источника, из них 9 – отечественных и 125 – зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

За период 30.01.2004-28.07.2005 на базе НЦ ССХ имени А.Н. Бакулева методом артериального переключения оперированы 78 больных с ТМА. В проспективное исследование включен 51 пациент, в лечении которых автор принимал непосредственное участие.

По анатомии ТМА все дети разделены на 2 группы: группа I – 30 (58,8%) пациентов с простой ТМА, группа II – 21 (41,2%) пациент с ТМА и значимым дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП). В I группе выделяли 2 подгруппы – Ia – 19 (37,3%) новорожденные до 21 дня жизни и Ib – 11 (21,6%) – «взрослые» дети старше 21 дня на момент операции (рис. 1).

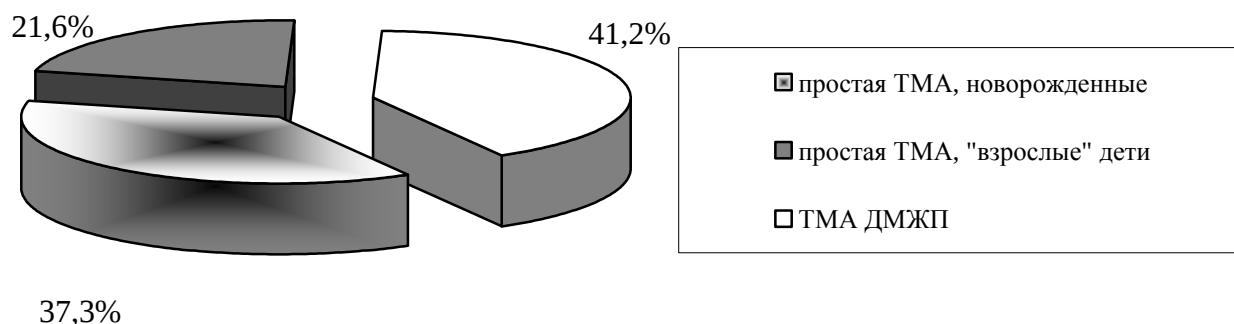


Рис.1. Распределение пациентов с ТМА

У 66,7%(14 из 21) пациентов II группы отмечались сопутствующие сердечные аномалии (рис. 2).

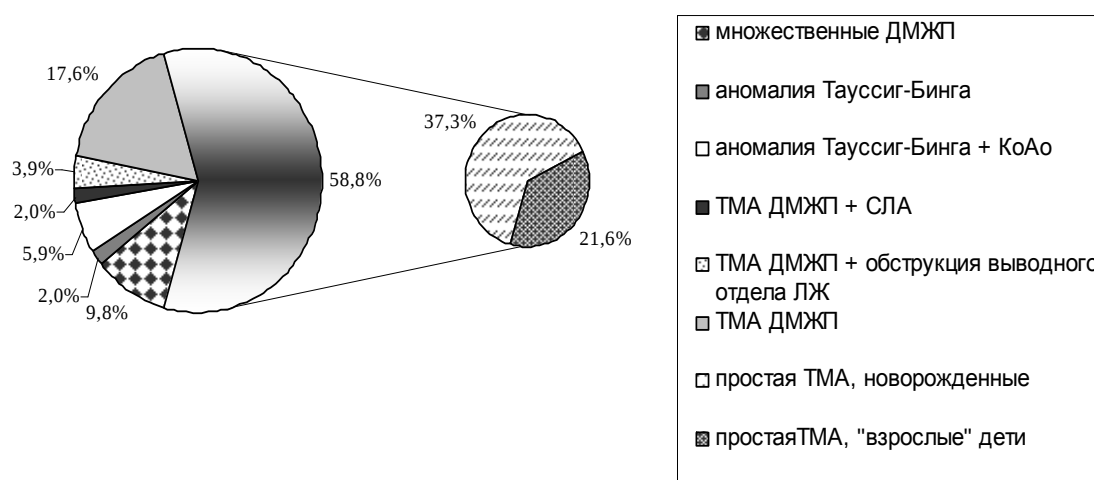


Рис. 2. Анатомия ТМА

По классификации госпиталя Marie Lannelongue I тип отхождения коронарных артерий (КА) диагностирован у 62,7% пациентов, IIIb тип – у 13,7% и IIIc тип – у 13,7%. Значительно реже (по 2%) отмечались IIc, IIIa и IV типы, а также интрамуральный ход КА (3,9%).

На момент операции возраст детей с ТМА колебался от 6 до 203 дней (медиана 31 дн), МТ от 2,4 до 5,5 кг (медиана 3,6 кг). Мальчики преобладали над девочками 2,2 : 1,0 соответственно.

Тяжесть состояния больных с ТМА до операции характеризовали следующие показатели: степень НК и ЛГ; рН и S_kO_2 , потребность в инфузии ПГЕ и кардиотоников; необходимость в ИВЛ и БАС.

В ОРИТ всем пациентам проводили постоянный мониторинг («Omnicare» фирмы «Hewlett Packard») ЧСС, ритма, плетизмограммы, SpO_2 , диуреза и инвазивное определение САД, ДАД, сАД, ДЛП, ЦВД. Каждые 3 часа контролировали показатели рН, paO_2/FiO_2 , PvO_2 , SvO_2 .

Рентгенограмма органов грудной клетки и ЭХО-КГ исследование выполнялись при поступлении ребенка из операционной и далее 1 раз в сутки или при ухудшении состояния.

Дети с не ушитой грудиной и все «взрослые» дети в первые сутки после коррекции простой ТМА получали инфузию фентанила 3-10 мкг/кг/час; далее по требованию – мидазолам 0,2-0,5 мг/кг или ГОМК 50-100 мг/кг.

ИВЛ проводилась аппаратами Siemens SV 300 и Bear 750 в режиме контроля по давлению с поддержанием умеренной гипервентиляции. Для оценки степени шунта рассчитывали отношение paO_2/FiO_2 . На фоне ИВЛ 14 пациентам проводили ингаляцию NO (II) в дозе 20-40 ppm. Показаниями к началу ингаляции NO являлись: 1) резидуальное повышение давления в ПЖ ($>0,4$ от системного АД) и нарастающая недостаточность ПЖ с повышением ЦВД > 14 мм рт.ст., задержкой жидкости в полостях 2) отношение $paO_2/FiO_2 < 200$.

Объем жидкости в 1-2 сутки после оАП ограничивали до 2 мл/кг/час и с 3 суток увеличивали до 3 мл/кг/час. Критериями адекватности системной перфузии считали сАД не менее 45 мм рт.ст. и пульсовое АД более 20 мм рт.ст., а также симптом «бледного пятна» не более 3 сек. и темп диуреза не менее 2 мл/кг/час. Для поддержания достаточного темпа диуреза с первых суток болюсно назначали фуросемид (1-4 мг/кг/сут). При появлении признаков задержки жидкости стимулировали диурез введением осмодиуретиков, начинали перитонеальный диализ.

Основой гемодинамической поддержки считали снижение постнагрузки ЛЖ и ПЖ с минимально достаточным сАД. Стартовыми кардиотониками являлись допамин 2-7 мкг/кг/мин и, при необходимости, добутамин 3-15 мкг/кг/мин. С первых суток назначали нитроглицерин 0,5-2,5 мкг/кг/мин.

На фоне инфузии 2 катехоламинов у 18 пациентов сохранялся и/или развивался синдром низкого сердечного выброса (СНСВ), который характеризовался: периферическим спазмом с положительным симптомом «бледного пятна», гемодинамически значимой тахикардией >180 ударов в минуту, нарушением ритма, снижением темпа диуреза менее 1 мл/кг/час,

экстремально низкими сАД (< 40 мм рт ст) и пульсовым АД (< 20 мм рт ст), повышением ДЛП > 16 мм рт ст., метаболическим ацидозом, венозной гипоксемией ($pvO_2 < 28$ мм рт ст., $SvO_2 < 40\%$).

В этих случаях наряду с увеличением доз кардиотоников использовались пентамин (14), морфин (11), иФДЭ III милринон (13) в дозе насыщения 50 мкг/кг за 15 минут и далее в поддерживающей дозе 0,5-0,75 мкг/кг/мин.

Единственными показаниями к инфузии адреналина в дозе 0,01-0,05 мкг/кг/мин считали синдром капиллярной утечки (2) и/или значимую вазодилатацию, в том числе на фоне инфузии иФДЭ III (9).

Показаниями к сведению грудины являлись: стабильная гемодинамика в течение суток (сАД 45-55 мм рт ст, ЦВД 6-12, ДЛП 6-12) при средних дозах кардиотоников (допамин и/или добутамин < 10 мкг/кг/мин и/или адреналин $< 0,05$ мкг/кг/мин), $paO_2/FiO_2 > 200$, темп диуреза > 2 мл/кг/час, отсутствие значимой задержки жидкости за предшествующие сутки, удовлетворительные показатели ЭХО-КГ.

Эффективность терапии оценивали по сроку стабилизации гемодинамики, продолжительности ИВЛ, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии. Интегральным показателем эффективности терапии считали летальность. Оценивали общую и атрибутивную летальность, ее структуру, проводили подробный анализ структуры летальности в отдельных группах пациентов. Летальность расценивалась как послеоперационная, если смерть ребенка происходила не позднее 30 суток с момента оперативного вмешательства (согласно определению EACS).

Методы статистической обработки материалов. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ для обработки данных Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corp.) и Statistica 6.0 (Statsoft).

Признаки, имеющие нормальное распределение (тест Lilliefors $> 0,2$) представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), в

скобках указаны минимум и максимум вариационного ряда. Для сравнения нескольких групп использовали тест Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ; для оценки повторных измерений – дисперсионный анализ повторных измерений и парный t-тест; для выявления и оценки связи между признаками – коэффициент корреляции Пирсона.

Непараметрические данные (тест Lilliefors $<0,01$) представлены медианой, в скобках указаны максимум и минимум вариационного ряда. Для сравнения групп применяли критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса; для анализа повторных измерений использовали критерий Уилкоксона. Связь между признаками оценивали через коэффициент корреляции Спирмена.

Дихотомические варианты анализировались с помощью критерия χ^2 , если абсолютные частоты оказывались меньше 5, проводился точный тест Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Предоперационный период

В структуре ТМА среди наблюдавшихся пациентов простая ТМА новорожденных составила 37,3%, простая ТМА «взрослых» – 21,6% и ТМА ДМЖП – 41,2%. Среди больных доминировали (68,6%) мальчики.

Группы новорожденных и «взрослых» детей с простой ТМА статистически достоверно различались только по возрасту ($14,8 \pm 4,4$ дн. и $40,2 \pm 14,4$ дн., $p < 0,0001$), МТ (3,3 кг и 3,8 кг, $p = 0,0025$) и частоте развития ЛГ (15,8% и 54,5%, $p = 0,04$). Возраст пациентов с простой ТМА был статистически достоверно меньше ($p = 0,0001$), чем детей с ТМА ДМЖП ($19,2$ и $75,7 \pm 42,8$ дн). У них существенно чаще ($p < 0,0001$) развивалось критическое состояние (90,0% и 9,6%) и достоверно реже ($p = 0,0001$) наблюдалась ЛГ (6,7% и 57,1% соответственно). У пациентов с ТМА ДМЖП старше 3 месяцев (28,5%) к моменту операции ЛГ развивалась в 100% случаев, у детей младше этого возраста только в 40% ($p = 0,019$).

В критическом состоянии поступали или давали его развитие 27 из 30 детей I группы. В этой связи баллонная атрисептостомия экстренно проводилась у 12 пациентов и еще у 4 из 7 после неэффективной терапии вазопропаном. Критериям нестабильности состояния до операции отвечали 2 пациента, требовавшие ИВЛ и инфузии допамина > 6 мкг/кг/мин или двух инотропных препаратов.

По результатам ЭХО-КГ новорожденные и «взрослые» пациенты с простой ТМА достоверно различались ($p=0,021$) только по ИФЛЖ ($1,73 \pm 0,36$ и $2,0 \pm 0,3$). У пациентов II группы по сравнению с I группой отмечались достоверно более высокие показатели КДОЛЖ ($p < 0,0001$) – $68,1 \pm 18,6$ мл/м² и 38 мл/м², ИММЛЖ ($p=0,0002$) – $76,4 \pm 12$ г/м² и 48 г/м² и более низкие значения ИФЛЖ ($p=0,0035$) – $1,26$ и $1,83 \pm 0,38$ соответственно. У пациентов II группы достоверно чаще ($p=0,019$) отмечалось расширение ЛА более $2,5$ z-score – $28,6\%$ и $3,3\%$.

Длительность ИК была достоверно больше ($p=0,009$) у пациентов II группы по сравнению с детьми с простой ТМА ($192,5 \pm 32,1$ и $165,5 \pm 17,9$ мин). Длительность пережатия аорты также была достоверно дольше ($p=0,005$) у пациентов II группы ($129,1 \pm 27,6$ и $105,7 \pm 14,8$ мин соответственно). Нами установлено отрицательное прогностическое влияние длительности ИК более 200 мин ($p=0,0135$), что согласуется с другими исследованиями (Kirklin J. et al., 1992; Lupinetti F.M. et al., 1992; Daebritz S. et al., 2000). Кроме того, мы установили отрицательное прогностическое значение градиента между центральной и периферической температурой $> 2,5^\circ$ к моменту завершения операции ($p=0,0024$).

Частота первичного отложенного сведения грудины (ПОС) в I и II группах не различалась ($p=0,56$) и составила $66,6$ и $57,1\%$ соответственно.

Послеоперационный период у пациентов I группы

Недостаточность ЛЖ являлась основным осложнением, определяющим течение послеоперационного периода у пациентов I группы. Критиче-

ская недостаточность ЛЖ наблюдалась у 33,3% детей с простой ТМА и была выражена сразу при поступлении в ОРИТ или развивалась в первые 3-9 часов после оАП. Наиболее ранним предиктором декомпенсации ЛЖ являлось повышение ДЛП до 12-14 мм рт. ст за 3-9 часов до кризиса ($p=0,0048$), сопровождающееся снижением ФВЛЖ (28-32% и 44-50%, $p=0,0445$) и диуреза ($1,84\pm0,84$ и $6,4\pm4,8$ мл/кг/час, $p=0,0143$). На важность поддержания ДЛП < 10-12 мм. рт. ст. указывают Brown J.W. et al. (2001); Duncan B.W. et al. (2004); DiNardo J.A. et al. (2005). Динамика показателей СНСВ у пациентов 1 группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика показателей СНСВ у пациентов I группы (n=10)

Показатель	До	Кризис	Выход	p
ЧСС, уд/мин	149,5±12,3 (135-165)	189±5,6 (177-197)	162,8±7,2 (153-175)	0,0008 ¹ 0,0007 ³
САД, мм рт. ст.	66,5±6,5 (61-75)	50±4,3 (45-59)	61 (54-65)	0,0008 ¹ 0,0051 ⁴
сАД, мм рт. ст.	50,5±2,6 (47,7-53,7)	39±3,9 (34-46)	46,2±3,8 (40-51)	<0,0001 ¹ 0,0007 ³
ДЛП, мм рт. ст.	13 (12-14)	19 (17-24)	11 (11-16)	0,0069 ² 0,005 ⁴
ЦВД, мм рт. ст.	8 (7-8)	8,6±2,7 (4-12)	7 (5-10)	0,6241 ² 0,2135 ⁴
раО ₂ /FiO ₂	402,8±46,3 (345-452)	294±135,9 (112-378)	348±84,9 (230-431)	0,2913 ¹ 0,6226 ³
РН	7,51±0,11 (7,36-7,61)	7,42±0,09 (7,33-7,52)	7,48±0,14 (7,29-7,61)	0,0925 ¹ 0,7951 ³
SvO ₂ , %	62,5±13,4 (53-72)	51,3±2 (49-53)	55 (53-84)	0,5343 ¹ 0,6453 ³
Диурез, мл/кг/час	6,4±4,8 (3,3-14,1)	1,39±0,77 (0,5-2,7)	2,3±1,29 (0,54-3,8)	0,0284 ¹

¹ - парный критерий Стьюдента (поступление-кризис)

² - критерий Уилкоксона (поступление-кризис)

³ - парный критерий Стьюдента (кризис-выход)

⁴ - критерий Уилкоксона (кризис-выход)

Все больные с декомпенсированной недостаточностью ЛЖ с момента окончания операции на протяжении 1-12 часов получали инфузию адреномиметиков, нитроглицерина и болюсно – вазодилататоры, без ответа на увеличение дозы. На этом фоне назначение иФДЭ III приводило к восстановлению гемодинамики и выходу из критического состояния у 8 из 10 (80%) пациентов (рис 3).

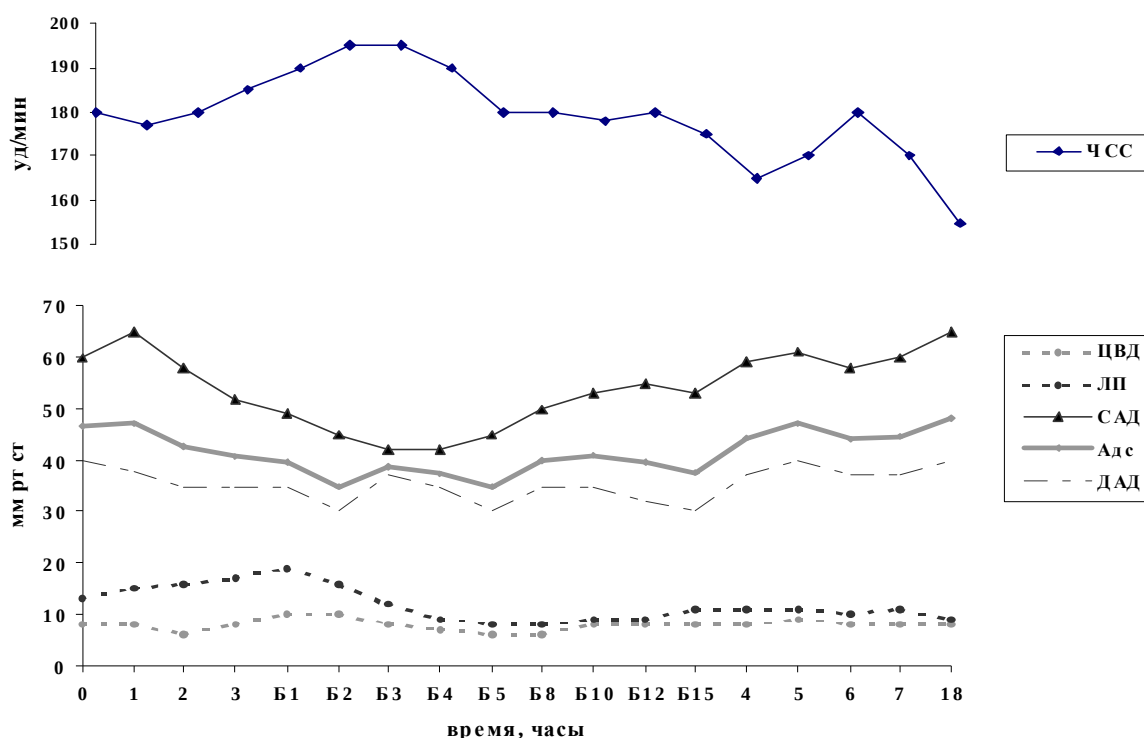


Рис.3 Гемодинамика на фоне инфузии иФДЭ III.

На фоне инфузии иФДЭ III, при улучшении состояния больных к исходу 1 часа доза допамина снижалась с $10,3 \pm 1,7$ до $5,8 \pm 1,7$ мкг/кг/мин ($p=0,0069$), адреналина с $0,1 \pm 0,02$ до $0,05 \pm 0,01$ мкг/кг/мин ($p=0,0029$) и отменялась инфузия добутамина (рис.4).

Послеоперационный период у «взрослых» пациентов с простой ТМА, по сравнению с новорожденными, характеризовался более тяжелым течением: они статистически достоверно чаще развивали СНСВ, требовали назначения иФДЭ III ($54,6\%$ и $20,1\%$, $p=0,0419$), ПОС ($63,6\%$ и $15,8\%$,

$p=0,0147$), нуждались в более длительной ИВЛ (4,0 и 2,8 дн, $p=0,0122$) и терапии в ОРИТ (5,5 и 3,0 дн, $p=0,0033$). В частности, ИВЛ более 3 дней потребовалась 60% «взрослых» детей и 18,7% новорожденных с простой ТМА ($p=0,046$), пребывание в ОРИТ более 5 дней 50% и 6,5% соответственно ($p=0,0184$). Аналогичные данные получены в исследованиях Davis A.M. et al. (1993); Foran J.P. et al. (1998) и Kang N. et al. (2004).

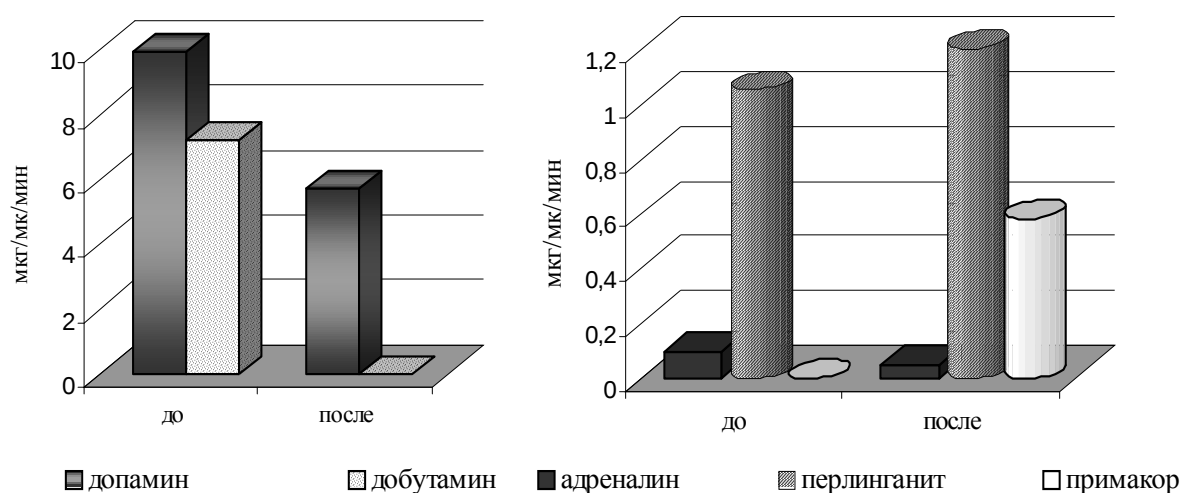


Рис. 4 Динамика кардиотонической поддержки на фоне иФДЭ III.

Послеоперационный период у пациентов II группы

При поступлении в ОРИТ клиника СНСВ наблюдалась у 19,0% детей с ТМА ДМЖП и развивалась в первые сутки еще у 19,0% больных. ЛГ и недостаточность ПЖ в послеоперационном периоде отмечались у 28,5% пациентов и статистически значимо чаще ($p=0,0017$) у пациентов старше 3 месяцев по сравнению с младшими (83,3% и 6,7% соответственно).

Пациенты, развившие клинику СНСВ, по сравнению с пациентами без его проявлений имели статистически значимо низкое САД ($p=0,0438$) и сАД, ($p=0,020$), а также повышение ЦВД ($p=0,0011$). В этот период статистически значимо ($p=0,033$) снижалось отношение paO_2/FiO_2 с $250,0 \pm 118,2$ до 58,5. Отмеченные нарушения не сопровождались снижением диуреза и

задержкой жидкости (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гемодинамики и гидробаланса у пациентов II группы
при поступлении в ОРИТ

Показатель	Всего (n=21)	СНСВ (n=4)	Без СНСВ (n=17)	P
ЧСС, уд/мин	148 (135-180)	151 (145-180)	148±7,8 (135-157)	0,3677 ¹
САД, мм рт ст	75±13,6 (58-98)	64,2±7,8 (58-75)	80,5±12,8 (61-98)	0,0438 ²
ДАД, мм рт ст	40,2±9,2 (27-53)	33±5,7 (27-40)	43,7±8,6 (31-53)	0,050 ²
сАД, мм рт ст	51,9±9,9 (39-68)	43,4±4,6 (39-48)	56,1±9,1 (42-68)	0,020 ²
ДЛП, мм рт ст	8 (7-12)	8±1,4 (7-10)	9,1±1,7 (7-12)	0,2828 ¹
ЦВД, мм рт ст	8,6±2,4 (7-12)	14,0±2,2 (11-16)	7,9±2,2 (5-11)	0,0011 ²
Диурез, мл/кг/час	5,4±3,8 (0,7-12,5)	2,6±2,0 (0,71-4,9)	6,9±3,8 (2,3-12,5)	0,0670 ²
Баланс, мл/кг	-2,5±3,6 (-8,2-2,1)	-0,48±2,1 (-2,9-2,1)	-3,6 (-8,2-0,78)	0,3676 ¹

¹ - критерий Манна-Уитни

² - критерий Стьюдента (двусторонний)

Все пациенты с декомпенсированной недостаточностью ПЖ при поступлении в ОРИТ имели статистически значимо более высокое резидуальное давление в ПЖ (71,5±30,8 мм рт. ст против 41,6±7,7 мм рт. ст., $p=0,022$) и отношение ДПЖ/ДЛЖ (0,98±0,41 против 0,51±0,07, $p=0,0066$) после окончания операции.

В первые 2 часа после оАП ингаляция NO была начата пациентам с клиникой декомпенсированной недостаточности ПЖ (3), а также превентивно – пациентам с аномалией Тауссиг-Бинга и коарктацией аорты (3). Ингаляция NO (II) в дозе 20-40 ppm у пациентов с клиникой СНСВ не привела к уменьшению проявлений недостаточности ПЖ (табл. 3).

Таблица 3

Ответ на терапию NO в дозе 20-40 ppm у пациентов, поступивших с критической недостаточностью ЛЖ (n=3)

Показатель	До NO	Через 2 час после начала ингаляции NO	p (Уилкоксона)
paO ₂ /FiO ₂	58,5 (50-125)	68 (48-87)	0,2851
SvO ₂	48 (45-83)	51 (43-77)	0,6573
САД	64,2±7,8 (58-75)	67,4±12,3 (55-82)	0,5835

У 3 пациентов развился легочный гипертензионный криз через 12-34 часа после оАП. Пусковым фактором его явилась санация трахеи и верхних дыхательных путей. При анализе показателей гемодинамики установлено, что за 2-4 часа до кризиса, регистрировались более высокие значения ДЛП (9,0 мм рт. ст против 6,0±1,2 мм рт.ст., p=0,0444), ЦВД (9,5 мм рт. ст. против 5,6±1,1 мм рт. ст, p=0,0347) и снижался темп диуреза с 6,9±5,3 мл/кг/час до 2,9 мл/кг/час (p=0,0221).

Медиана длительности ИВЛ у пациентов с ТМА ДМЖП составила 3 (1-5 дней), медиана длительности пребывания в ОРИТ – 4 дня (2-14 дней). ИВЛ не более 3 дней продолжалась у 62,5% детей, терапия в ОРИТ не более 5 дней – у 75% детей.

Исходы и факторы риска

Общая летальность среди оперированных детей составила 17,6% (9 из 51), атрибутивная 11,8% (6 из 51). В I и II группах не отмечено статистически значимых различий (p=0,41) в общей (13,3% и 23,3%) и атрибутивной (p=0,21) летальности (6,7% и 19%). У новорожденных и «взрослых» пациентов с простой ТМА летальность не различалась: 15,8% и 9,1% соответственно (p=0,9). Атрибутивная летальность у новорожденных с простой ТМА составила 5,2% и у «взрослых» – 9,1% (p=0,6069) и была обусловлена недостаточностью ЛЖ на 3 и 4 день после операции.

У пациентов с ТМА ДМЖП выявлено достоверное ($p=0,01$) повышение операционной летальности с 6,7% у детей младше 3 месяцев до 66,7% у пациентов старше 3 месяцев. Атрибутивная летальность при ТМА ДМЖП наблюдалась только у детей старше 3 месяцев жизни, составляла 66,7% ($p=0,0025$) и была обусловлена у 3 пациентов недостаточностью правого желудочка и ЛГ на 1,2 и 4 сутки после операции и у одного на 5 сутки острой коронарной недостаточностью. В наших наблюдениях атрибутивная летальность в 66,7% (4 из 6) была обусловлена больными с ТМА ДМЖП старше 3 месяцев жизни, тогда как в остальной группе больных атрибутивная летальность составила 4,4% (2 из 45).

Представленные результаты принципиально не отличаются от более крупных, в том числе и многоцентровых, исследований (Foran J.P. et al., 1998; Williams W.J. et al., 2004; Kang N. et al., 2004). В последние годы летальность в группе новорожденных с простой ТМА составляет 8,3-5,5%, а у «взрослых» – 3,8-2,7% (Planche C. et al., 1998; Haas F. et al., 1999; Sarris G.E. et al., 2006). Доказано снижение частоты ЛГ и летальности у детей с ТМА ДМЖП до 5,0-9,3% при выполнении оАП до возраста 2 мес (Serraf A. et al., 1998, Wetter J. et al, 2001; Duncan B. et al., 2004).

Дооперационная нестабильность явилась значимым фактором риска летального исхода ($p=0,028$). Это данные согласуются с исследованием Brown J.W. et al. (2001) отметившим более высокую (27,6%) операционную смертность у таких пациентов ($p=0,01$).

Факторами риска развития декомпенсированной недостаточности ЛЖ у детей с простой ТМА после оАП являлись: дооперационные КДОЛЖ < 36 мл/м² ($p=0,002$), ИФЛЖ ≥ 2 ($p=0,0017$) и КТИ $< 62,6\%$ ($p=0,0012$). С этими результатами согласуются данные Lacour-Gayet F. et al, 2001; Kang N. et al., 2004. Предикторами смерти от недостаточности ЛЖ являлись ДЛП более 14 мм рт. ст. ($p=0,0392$), сохраняющаяся тахикардия ($p=0,04421$), САД < 60 мм рт. ст. ($p=0,0392$) и темп диуреза < 2 мл/кг/час ($p=0,0428$).

Одновариантный анализ факторов риска смерти после анатомической коррекции ТМА ДМЖП показал значимость возраста > 3 месяцев на момент операции ($p=0,0063$), диаметра ЛА более 2,5 Z-score ($p=0,0024$) и наличие множественных ДМЖП ($p=0,0040$). Сходные результаты получены и в других, в том числе многоцентровых, исследованиях (Day R.W. et al., 1992; Lupinetti F.M. et al., 1992; Sarris G.E. et al., 2006).

СНСВ в ближайшем послеоперационном периоде развился у 18 из 51 пациентов (35,3%), из них у 2 детей причина СНСВ оказалась некурабельной (перегиб ПКА, ЛГ IV по Хиту-Эдвардсу). Инфузия иФДЭ III проводилась у 13 (72,2%) пациентов с СНСВ и оказалась эффективной в 76,9% случаев. Неэффективность терапии иФДЭ III была обусловлена анатомической причиной СНСВ (1), либо поздним ее началом (2).

Однофакторный анализ показал, что отсутствие или позднее начало инфузии иФДЭ III у пациентов с СНСВ является фактором риска ранней смерти ($p=0,0004$). Неблагоприятными прогностическими факторами на момент поступления являются: клиника СНСВ с ($p=0,0249$), темп диуреза < 2 мл/кг/час в течение ≥ 4 часов ($p=0,0128$), прогрессирующая задержка жидкости ($p=0,0002$) и $paO_2/FiO_2 < 1,0$ ($p=0,0429$). Статистически значимыми предикторами смерти оказались: отсутствие ответа на терапию иФДЭ III ($p=0,0031$) и NO ($p=0,0083$) в течение ≥ 4 часов, снижение сАД < 45 мм рт. ст. ($p=0,0095$) и стойкое повышение давления наполнения предсердий более 12 мм рт. ст. Мы не установили влияния на выживаемость детей потребности в параллельной перфузии ($p=0,083$), инфузии иФДЭ III ($p=0,18$) и перитониального диализа ($p=0,07$).

ФВЛЖ на фоне терапии иФДЭ III к концу первых суток после оАП статистически достоверно ($p=0,0445$) повышалась у выживших по сравнению с пациентами, в дальнейшем умершими (45% и 30% соответственно). Эти различия еще более нарастали ($p=0,0326$) в последующие 24 часа (рис. 5).

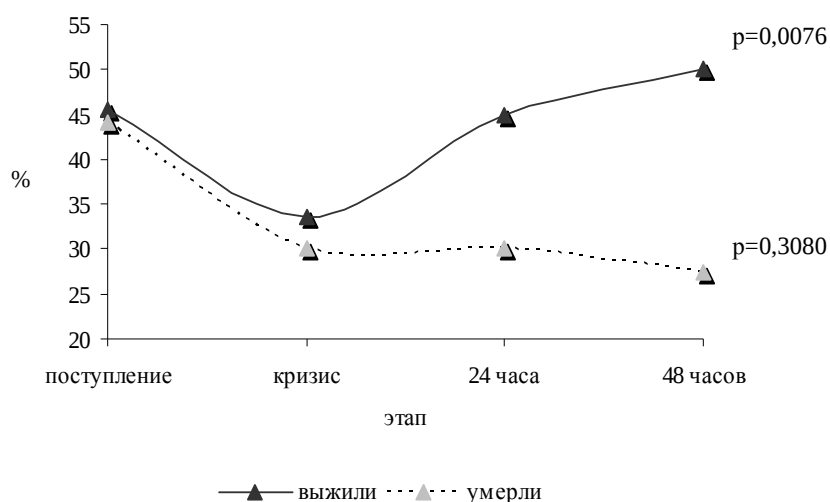


Рисунок 5. Динамика ФВЛЖ у пациентов с СНСВ.

В первые 3 суток грудина была сведена у 80% детей I группы и 81% – II группы. Потребность в ПОС ≥ 3 суток после оАП являлась статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода только у новорожденных с простой ТМА ($p=0,0011$). По данным многоцентрового исследования Sarris G.E. et al. (2006) отложенное сведение грудины является значимым фактором риска летального исхода после оАП.

Длительность ИВЛ у выживших пациентов статистически не различалась ($p=0,82$) и не превышала 3 дней у 65,4% пациентов I группы и 62,5% пациентов II группы. Средняя продолжительность ИВЛ в обеих группах составила 3 дня (1-7 дней).

ВЫВОДЫ

1. Основным осложнением после анатомической коррекции простой ТМА является недостаточность ЛЖ, развивающаяся в первые 3-4 часа, а ТМА ДМЖП – резидуальная ЛГ и недостаточность ПЖ в первые 12 часов после операции и/или начала самостоятельного дыхания. Предикторами декомпенсации ЛЖ являются стойкое повышение ДЛП до 12-14 мм рт ст и снижение диуреза менее 2 мл/кг/час, а ПЖ – ЦВД более 14 мм рт ст., ДЛП более 10 мм рт ст и снижение темпа диуреза менее 2 мл/кг/час.

2. Факторами риска развития острой сердечной недостаточности после анатомической коррекции простой ТМА являются дооперационные значения КДОЛЖ менее 36 мл/м^2 , ИФЛЖ ≥ 2 и КТИ менее 62,6%, а при ТМА ДМЖП – возраст на момент операции более 3 месяцев, диаметр ЛА более 2,5 Z-score, наличие множественных ДМЖП.
3. Показателями адекватного сердечного выброса у пациентов после операции артериального переключения являются САД более 60 мм рт. ст., сАД более 45 мм рт. ст., ДЛП и ЦВД менее 12 мм рт. ст. и диурез 2-3 мл/кг/час.
4. Раннее назначение иФДЭ III у пациентов с недостаточностью ЛЖ и ПЖ после операции артериального переключения достоверно ($p=0,0004$) снижает летальность от острой сердечной недостаточности.
5. В структуре атрибутивной летальности 66,7% приходится на больных с ТМА ДМЖП старше 3 мес. жизни. В группах пациентов с простой ТМА и ТМА ДМЖП младше 3 мес. жизни атрибутивная летальность не различалась и составила в среднем 4,4%. Факторами риска смерти являются: дооперационная нестабильность, ИК более 200 мин, градиент центральной и периферической температуры более $2,5^\circ\text{C}$, а предикторами – отсутствие ответа на терапию иФДЭ III и NO в течение более 4 часов, нарастающее снижение АД и ДЛП более 12 мм рт. ст.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оперативную коррекцию простой ТМА целесообразно проводить в первые 2 месяца, а ТМА ДМЖП – не позднее 3 месяцев жизни.
2. Пациентам с простой ТМА, у которых дооперационные значения КДОЛЖ менее 36 мл/м^2 , ИФЛЖ ≥ 2 и КТИ менее 62,6%, а также детям с ТМА ДМЖП в возрасте старше 3 месяцев и/или с наличием множественных ДМЖП показано превентивное начало терапии иФДЭ III с первого часа после оАП. Терапию милриноном рекомендуется начинать с дозы насы-

щения 50 мкг/кг за 10 минут с последующей инфузией 0,5 мкг/кг/мин.

3. У новорожденных и грудных детей после оАП рекомендуется поддерживать минимально достаточный и безопасный уровень САД выше 60 мм рт. ст., сАД- 45 мм рт.ст., ДЛП не более 12 мм рт. ст. с назначением допамина 2-7 мкг/кг/мин и добутрекса 3-15 мкг/кг/мин, ограничением объема жидкости до 2 мл/кг/час, назначением фуросемида 2-4 мг/кг/сут.
4. Стойкое в течение 1-2 часов повышение ДЛП более 12-14 мм рт. ст. у пациентов с простой ТМА на фоне инфузии двух катехоламинов свидетельствует о неэффективности проводимой терапии и является показанием к началу инфузии иФДЭ III.
5. Инфузия адреналина показана в случаях выраженного синдрома вазодилатации на фоне введения иФДЭ III и синдрома капиллярной утечки.
6. Предложен протокол интенсивной терапии у новорожденных и грудных детей после операции артериального переключения, который рекомендуется использовать в кардиохирургических центрах России.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Лобачева Г.В., Харькин А.В., Манерова А.Ф. Применение 20% раствора альбумина у детей 1-го года жизни после кардиохирургических вмешательств // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы восьмой ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН со Всеросс. конф. молодых ученых.- 2004. - Т. 5, N5.- С. 238.
2. Бокерия Л.А., Лобачева Г.В., Харькин А.В., Квасников Б.Б., Манерова А.Ф. Применение экзогенного сурфактанта в комплексной терапии острой дыхательной недостаточности у детей после кардиохирургических вмешательств // Детские болезни сердца и сосудов. - 2005. - №5.- С. 67-71.
3. Бокерия Л.А., Манерова А.Ф., Лобачева Г.В., Харькин А.В. Особенности ближайшего послеоперационного периода у новорожденных и грудных детей после анатомической коррекции транспозиции магистральных ар-

терий // Детские болезни сердца и сосудов. - 2005. - №6.- С. 51-57.

4. Лобачева Г.В., Харькин А.В., Аксенов В.А., Квасников Б.Б., Манерова А.Ф., Бокерия Л.А. Применение экзогенного сурфактанта «Куросурф» в комплексной терапии острой дыхательной недостаточности у детей после кардиохирургических вмешательств // Анестезиология и реаниматология. - 2005. - №3. С. 35-38.
5. Харькин А.В., Лобачева Г.В., Манерова А.Ф., Абрамян М.А., Савченко М.В. Профилактика и лечение гастродуоденальных кровотечений в детской кардиохирургии // Анестезиология и реаниматология. - 2005. - №1. С. 67-71.
6. Бокерия Л.А., Лобачева Г.В., Ярустовский М.Б., Харькин А.В., Аксенов В.А., Григорьянц Р.Г., Манерова А.Ф., Квасников Б.Б., Фролова Е.И. Интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных после кардиохирургических вмешательств // Анестезиология и реаниматология. - 2005.- № 2. - С. 62-65.
7. Манерова А.Ф., Лобачева Г.В., Харькин А.В., Бокерия Л.А. Интенсивная терапия у новорожденных и грудных детей после анатомической коррекции транспозиции магистральных артерий // Анестезиология и реаниматология. - 2006. - № 3. - С. 51-56.
8. Лобачева Г.В., Старовойтов А.А., Харькин А.В., Манерова А.Ф. Первый опыт применения левосимендана в комплексной интенсивной терапии низкого сердечного выброса после кардиохирургических вмешательств // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы десятой ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН со Всеросс. конф. молодых ученых.- 2006. - Т. 7, № 3. - С. 154.
9. Манерова А.Ф., Лобачева Г.В., Бокерия Л.А., Харькин А.В. Интенсивная терапия после операции артериального переключения: результаты и факторы риска неблагоприятного исхода // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы десятой ежегодной сессии НЦ ССХ им.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое АД
ДЛП – давление в левом предсердии
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ИК – искусственное кровообращение
ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ
ИФЛЖ – индекс формы ЛЖ
иФДЭ III – ингибитор фосфодиэстеразы III
КА – коронарная артерия
КоАо – коарктация аорты
КДОЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
оАП – операция артериального переключения
ПЖ – правый желудочек
ПОС – первичное отложенное сведение грудины
САД – систолическое АД
сАД – среднее АД
СНСВ – синдром низкого сердечного выброса
ТМА – транспозиция магистральных артерий
ЦВД – центральное венозное давление
ЧСС – частота сердечных сокращений