

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.12-007.2-053.1/2-089

МПК: А61М1/14; А61В17/00

Ахметов Сергей Жамбылович

**«ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У
ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ
ПОРОКОВ СЕРДЦА»**

специальность 6М110100 Медицина

Диссертация на соискание академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель _____

кандидат медицинских наук Иванова-Разумова Т.В.

Научный консультант _____

доктор медицинских наук, профессор Сейсембеков Т.З.

Официальный оппонент _____

кандидат медицинских наук Лесбеков Т.Д.

Астана 2017
СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	8
ВВЕДЕНИЕ	10
1. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 История развитие ЭКМО	14
1.2 Показания и противопоказания для проведения ЭКМО.	15
1.2.1 ЭКМО с целью поддержки сердечной деятельности	15
1.2.2 Противопоказания для проведения процедуры ЭКМО	17
1.3 Технические аспекты проведения ЭКМО при сердечной недостаточности.....	18
1.4 Осложнения связанные с применением ЭКМО.....	21
1.5 Исходы применения ЭКМО. Предикторы неблагоприятного исхода.....	22
1.6 Отдаленные результаты применения ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС.....	24
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1 Характеристика материалов исследования	26
2.2.Методы клинического исследования.....	28
2.2.1 Специальные неинвазивные методы исследования.....	29
2.2.2 Шкалы и индексы	30
2.2.3 Статистические методы исследования.....	31
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
3.1 Выживаемость и частота развития осложнений у детей на фоне применения ЭКМО	32
3.1.1 Выживаемость	42
3.1.2 Осложнения во время ЭКМО.....	46
3.2.Предикторы неблагоприятного исхода	50
3.3 Выживаемость и клинический статус в отдаленном послеоперационном периоде	53
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ.....	62

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты и нормативные документы:

- Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года №194-IV.
- Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы.
- ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
- ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.
- ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.
- ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
- ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
- ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применены следующие термины с соответствующими определениями:

Алгоритм – это конечный набор правил, который определяет последовательность операций для решения конкретного множества задач и обладает пятью важными чертами: конечность, определённость, ввод, вывод, эффективность. Это всякая система вычислений, выполняемых по строго определённым правилам, которая после какого-либо числа шагов заведомо приводит к решению поставленной задачи, последовательность действий, либо приводящие к решению задачи, либо поясняющие, почему это решение получить нельзя.

Биостатистика – отрасль знаний о статистическом анализе групповых свойств и массовых явлений в биологии и медицине.

Биометрия – применение статистических методов к исследованию количественных данных, основанных на наблюдении за биологическими явлениями.

Величина p – вероятность того, что полученный результат абсолютно случаен. Величина p – может меняться от 1 (результат точно случаен) до 0 (результат точно не случаен). Величина p меньшая или равная заданному уровню альфа-ошибки (например, 0,05), говорит о статистической значимости полученного различия.

Выборка – часть генеральной совокупности, по результатам анализа которой делается вывод обо всей генеральной совокупности. Независимые выборки – выборки, состоящие из одних и тех же объектов, обследованных до и после воздействия. Зависимые выборки – выборки, состоящие из одних и тех же объектов, обследованных до и после.

Генеральная совокупность – множество всех обследуемых объектов, объединённых общими свойствами.

Гистограмма – графическое изображение частотного распределения переменной. Прямоугольники рисуют таким образом, чтобы их основания располагались на линейной шкале с различными интервалами, а их площади были пропорциональны частотам величин в каждом из этих интервалов.

Динамика – это распределение абсолютных чисел или частотных показателей (интенсивности) во времени.

Доверительные границы – верхняя и нижняя границы доверительного интервала.

Доверительный интервал – вычисленный интервал с известной вероятностью (например, 95%) того, что истинное значение переменной, например, средняя, доля или частота, выпадет в данный интервал.

Достоверность – происходит от лат. *validus* – сильный, имеет несколько значений, обычно сопровождаемых определяемым словом или фразой.

Задача – точно сформулированный итог, на достижение которого направлены усилия, с уточнением исхода, измеряемых переменных и проч.

Исследование наблюдательное – это исследование без преднамеренного вмешательства, проводящий его исследователь является наблюдателем: фиксирует информацию о пациентах, получавших или не получавших какой-либо вид терапии. Распределение больных в группы при этом зависит от предпочтений больного или врача.

Наиболее простой вариант наблюдательного исследования – описание случая (*casereport/study*) или серии случаев с одним типом вмешательства (*case series*). Этот дизайн позволяет изучить клиническую картину, он незаменим при редко встречающихся болезнях, заболеваниях с не типичными проявлениями, редкими нежелательными явлениями. Описание серии случаев помогает оценить результаты типичных (традиционных) вмешательств в ежедневной клинической практике. Отличием таких исследований является не планирование изучения действия какого-то фактора или эффективности вмешательства, а анализ уже имеющегося исхода заболевания. При таком типе исследования не используется группа сравнения, а множество вмешивающихся факторов ограничивают выводы о причинно-следственных связях между терапией и ее эффективностью.

Если описание серии случаев имеет популяционный характер, охватывая пациентов с данным заболеванием, проживающих на конкретной территории или наблюдавшихся в одном медицинском центре, то по дизайну такое исследование приближается к когортному.

Исход – клинически значимое явление или признак, который служат объектом интереса исследователя.

Корреляция – взаимосвязь между двумя случайными величинами, когда изменение одной приводит к изменению в среднем другой величины.

Обработка данных – преобразование единиц информации в форму, которое допускает работу с ней: хранение, запросы и анализ.

Сердечная недостаточность – нарушение структуры и функции сердечной мышцы, ведущее к неспособности переносить кислород в том количестве, которое необходимо для тканевого метаболизма, несмотря на наличие нормального давления заполнения (или только за счет увеличенного давления заполнения).

Средняя арифметическая – одна из мер центрального распределения, вокруг которого группируются все варианты статистической совокупности. Средняя арифметическая говорит о том, где находится центр группы значений.

Стандартное отклонение – мера изменчивости (изменчивости) частотного распределения. Это самая широко используемая мера вычисляется как положительный квадратный корень из дисперсии и говорит о том, насколько широко рассеяны значения вокруг этого центра.

Статистика – наука и практика сбора, суммирования и анализа данных, подверженных случайным изменениям. Термином также обозначают сами данные и процесс их обобщения.

Уровень достоверности p – реальная вероятность ошибки в случае принятия альтернативной гипотезы.

Фактор риска – аспект поведения человека или образа жизни, экспозиция условиями среды или врожденная или унаследованная особенность, которые, как известно из эпидемиологических данных, связаны с состоянием, относящимся к здоровью, которое считается важным предотвратить.

ЭхоКГ – это диагностическая процедура ультразвуковой визуализации сердца, в том числе двух/трехмерной эхокардиографии, импульсно-волновой и непрерывно-волновой ЭхоКДГ, цветного доплеровского картирования (ЦДК), тканевой доплер-визуализации (ТДВ). ЭхоКДГ обеспечивает информацией об анатомии и структуре сердца, состоянии перикарда, позволяет выявить пороки сердца, опухоли и тромбы и определить давление в легочной артерии.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АВСД–атриовентрикулярный септальный дефект
АДЛВ–аномальный дренаж легочных вен
АЛА – атрезия легочной артерии
АМК - атрезия митрального клапан
АТ III – антитромбин III
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
БША – базовая шкала Аристотель
ВА-ЭКМО - вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация
ВВ-ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация
ВИИ – вазоактивно-инотропный индекс
ВПС – врождённый порок сердца
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДОС от ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка
ИК – искусственное кровообращение
КМП – кардиомиопатия
КТА– компьютерная томографическая ангиокардиография
КТМС – коррегированная транспозиция магистральных сосудов
МЗ РК – Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МНО – международное нормализованное отношение
АО «ННКЦ» – Акционерное общество «Национальный научный кардиохирургический центр»
ОАП – открытый артериальный проток
ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление
ПВ – протромбиновое время
ПП – правое предсердие
РК – Республика Казахстан
СГЛС – синдром гипоплазии правых отделов сердца
СН – сердечная недостаточность
ТМС -транспозиция магистральных сосудов
ТФ –тетрада Фалло
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ– эхокардиография
ЭСЛР – экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация
АСТ – activated clotting time
ELSO–Extracorporeal Life Support Organization

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Исходы ЭКМО, согласно международному регистру ELSO.....	15
Таблица 2	Показания к ЭКМО при сердечной недостаточности.....	16
Таблица 3	Показания для ЭКМО при сердечной патологии (отчет ELSO, 2016).....	16
Рисунок 1	ВА-ЭКМО (Центральная канюляция)	18
Рисунок 2	ВА-ЭКМО (Канюляция через сосуды шеи).....	19
Рисунок 3	ВА-ЭКМО (Канюляция бедренных сосудов).....	20
Таблица 4	Осложнения во время ЭКМО.....	21
Рисунок 4	Дизайн ретроспективной части клинического исследования.....	26
Рисунок 5	Дизайн проспективной части клинического исследования	28
Таблица 5	Уровень сложности оперативного вмешательства по БША.....	30
Таблица 6	Значимость баллов по БША.....	30
Таблица 7	Характеристика пациентов.....	32
Рисунок 6	Возрастная структура детей с ВПС, находившихся на ЭКМО.....	33
Таблица 8	Нозологическая структура пациентов.....	34
Рисунок 7	Структура пациентов детского возраста на ЭКМО в зависимости от показаний к имплантации.....	35
Рисунок 8	Распределение пациентов по категории сложности оперативного вмешательства (шкала Аристотель).....	36
Таблица 9	Характеристика, пациентов перенесших СЛР	37
Таблица 10	Характеристика пациентов, находившихся на пролонгированном ЭКМО.....	38
Рисунок 9	Структура исходов ЭКМО.....	43
Рисунок 10	30-дневная выживаемость детей после ЭКМО.....	44
Рисунок 11	30-дневная выживаемость в зависимости от показаний для имплантации ЭКМО.....	45
Рисунок 12	30-дневная выживаемость в зависимости от категории сложности оперативного вмешательства.....	46
Рисунок 13	Осложнения во время процедуры ЭКМО.....	47
Таблица 11	Показатели коагуляционного гемостаза в дооперационном периоде.....	48
Таблица 12	Доза гепарина и показатели гемостаза во время проведения ЭКМО	48
Таблица 13	Неврологические осложнения, возникшие во время ЭКМО.....	49

Таблица 14	Прогнозирование вероятности летального исхода.....	53
Таблица 15	Характеристика пациентов.....	54
Таблица 16	Нозологическая структура пациентов.....	55

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее частой врожденной патологией и значимой причиной детской заболеваемости и смертности. Частота ВПС, по международным данным, составляет в среднем 8-12 случаев на 1000 новорожденных [1]. По данным Г.К.Серманизовой (2013) частота ВПС среди новорожденных и детей первого года жизни в Республике Казахстан (РК) составила 7,1% [2]. Согласно данным Министерства здравоохранения РК за 2015г., данный показатель среди детей от 0 до 1 года составил 9,7 на 1000 детей [3]. Детская смертность по причине врожденных пороков сердца, несмотря на прогресс в диагностике и лечении, остается высокой и находится на уровне 12,4% [4]. Около 25% детей с ВПС имеют, так называемые, критические пороки сердца, требующие хирургического вмешательства в период новорожденности или на первом году жизни [5]. Частота послеоперационной летальности у данной группы пациентов, по данным литературы, составляет до 10,7% [6].

Повышение уровня сложности оперативных вмешательств у новорожденных и детей с комбинированными врожденными пороками сердца привели к увеличению использования экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

ЭКМО – это эффективная технология, позволяющая оказать временную поддержку жизни пациентам с потенциально обратимой сердечной и/или легочной недостаточностью, резистентной к стандартным методам лечения. Она стала неотъемлемой частью в лечении пациентов с сердечно-легочной недостаточностью, особенно во время отлучения от искусственного кровообращения (ИК) [7]. ЭКМО является эффективным методом спасения жизни детей с ВПС, у которых возникла остановка сердечной деятельности рефрактерная к традиционным методам сердечно-легочной реанимации [8].

По данным литературы эффективность применения ЭКМО, с целью временной поддержки кровообращения, у детей с ВПС составляет 40-66% [9, 10].

Несмотря на видимые успехи, имеется немало публикаций посвященных осложнениям и последствиям ЭКМО у детей. Так, согласно международному регистру Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) в 29,5-30,8% случаев развивается хирургическое кровотечение. Развитие почечной дисфункции различной степени тяжести характерно для 1,9-26% пациентов [11]. Частота внутричерепных и внутримозговых кровоизлияний после ЭКМО составляет около 18% [12]. По данным Hanekamp с соавторами (2006) в 5-тилетний период наблюдения после ЭКМО в 15% случаев отмечаются моторные нарушения и в 14% возникают когнитивные расстройства [13]. Однако истинная природа неврологических повреждений у пациентов, перенесших ЭКМО неоднозначна и может быть следствием предшествующей гипоксии, связанной непосредственно с ВПС и перенесенным искусственным кровообращением [10, 14].

Активное развитие детской кардиохирургической службы в Казахстане в последнее десятилетие обусловило широкое внедрение в практику ЭКМО, как метода, позволяющего увеличить процент выживаемости после кардиохирургических вмешательств по поводу ВПС.

Надо отметить, что основная масса пациентов нуждающихся во временной экстракорпоральной поддержке кровообращения – дети со сложными комбинированными ВПС, которым оперативное лечение проводится в течение первого года жизни. По данным Г.К.Серманизовой (2013), летальность в данной группе пациентов с ВПС в РК достигает 70%. Сложившуюся ситуацию можно объяснить недостаточным уровнем развития пренатальной диагностики и своевременной профилактики по предупреждению ВПС у детей [2].

Отсутствие анализа применения ЭКМО у новорожденных и детей раннего возраста в Республике Казахстан определило выбор темы данного исследования.

Цель исследования: Оценить результаты применения экстракорпоральной мембранной оксигенации и оптимизировать алгоритм ведения детей на ЭКМО в ближайший и отдаленный периоды после хирургической коррекции ВПС.

Задачи исследования:

1. Изучить выживаемость, частоту развития и характер осложнений у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО;
2. Определить предикторы неблагоприятного исхода процедуры ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС. Разработать алгоритм стратификации риска неблагоприятного исхода у пациентов на ЭКМО;
3. Оценить выживаемость и клинический статус детей с ВПС после оперативной коррекции с применением ЭКМО в отдаленном послеоперационном периоде.

Научная новизна результатов исследования:

1. Получены данные о выживаемости на фоне применения ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС в г.Астана;
2. Выявлена частота и характер осложнений, возникающих во время процедуры ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС в г.Астана;
3. Определены предикторы неблагоприятного исхода и изучена их прогностическая ценность;
4. Определены особенности течения отдаленного послеоперационного периода и выживаемость у детей с ВПС после применения ЭКМО.

Практическая значимость:

1. Определены предикторы, влияющие на эффективность процедуры ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС.
2. Разработаны предложения и рекомендации по оптимизации клинического протокола ведения детей после хирургической коррекции ВПС на ЭКМО:

- рассмотреть вопрос о внедрении в клиническую практику методики периферической канюляции детей после оперативной коррекции ВПС с применением ЭКМО, которая позволит снизить риск развития кровотечения во время процедуры;

- отнести пациентов с унивентрикулярными ВПС к группе очень высокого риска развития неблагоприятного исхода, рассмотреть целесообразность применения ЭКМО у данной группы пациентов в виду высокой летальности;

- считать оперативные вмешательства 3 категории сложности по шкале Аристотель процедурами высокого риска при применении ЭКМО;

- включить обязательное исследование СКФ в алгоритм обследования пациентов, находящихся на ЭКМО для раннего выявления и своевременной коррекции нарушений со стороны экскреторной функции почек;

- увеличить до 1 года возраст пациентов на ЭКМО, подлежащих обязательному инструментальному обследованию структур головного мозга.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО соответствует общемировым трендам, в том числе и в случае имплантации ЭКМО во время сердечно-легочной реанимации.

2. Осложнениями, оказывающими влияние на неблагоприятный исход являются: кровотечение и ОПП. Неврологические события, возникшие у детей после оперативной коррекции ВПС с применением ЭКМО, не оказали существенного влияния на исход процедуры, однако привели к увеличению периода госпитализации.

3. Предикторами неблагоприятного исхода у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО, в убывающем прогностическом порядке, являются:

- кровотечение;
- острое почечное повреждение;
- уровень лактата крови на момент имплантации более 15 ммоль/л;
- ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой;
- оперативные вмешательства 3 категории сложности;
- продолжительность процедуры ЭКМО более 8 дней.

4. Выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО в отдаленном периоде составляет 73,9%. У данной категории пациентов не выявлено нарушений сократительной функции сердца, а также нарушений со стороны экскреторной функции почек. Большинство пациентов в отдаленном периоде наблюдения имеют хороший неврологический статус.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Астана, 2016), 33 Ежегодном симпозиуме Национальной системы детского

здравоохранения: ЭКМО и продвинутая терапия дыхательной недостаточности (Keystone, Colorado USA, 2017)

Публикации. По теме диссертации опубликована 1 печатная работа в научном издании, рекомендованном Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК.

Личный вклад автора в исследование. На клинической базе, являющейся IV уровнем оказания высокоспециализированной помощи, магистрант участвовал непосредственно в имплантации ЭКМО, а так же в дальнейшем обследовании и ведении детей, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Непосредственное активное участие в проведении общеклинического обследования пациентов, учета компьютерной базы данных, позволило автору выполнить последующую статистическую обработку данных, провести научный анализ и интерпретацию полученных результатов, сформулировать выводы научного исследования и оформить диссертационную работу.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа изложена на 67 страницах компьютерного набора, содержит 16 таблиц и 13 рисунков.

Список использованных источников литературы содержит 78 наименований, в том числе 76 иностранных источников.

1 ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 История развитие ЭКМО

На протяжении долгих лет ученые во всем мире вели поиски способа замещения функции легких и сердца для обеспечения жизнедеятельности организма в экстренных ситуациях. Предпосылкой к разрешению этой проблемы стала работа Kolff и Berk (1944), в которой учеными была описана возможность оксигенации крови при прохождении через целлофановые мембраны диализной колонки [15]. В последующем данная концепция реализована Gibbon в 1953 году во время первой успешной операции на открытом сердце с применением ИК [16]. Дальнейшее развитие экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения связано с именем Rashkind (1965), впервые применившим пузырьковый оксигенатор с целью поддержки умирающего новорожденного с дыхательной недостаточностью [17]. Vaffes с соавторами (1970) доложил об успешном применении экстракорпоральной перфузии у детей с ВПС во время паллиативных кардиохирургических вмешательств [18]. Впервые ЭКМО с целью длительной экстракорпоральной поддержки было применено Hill в 1971 году при острой травматической дыхательной недостаточности у взрослого пациента [19].

Большой вклад в развитие экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения у детей внес R. H. Bartlett. В 1972 году он успешно применил ЭКМО при посткардиотомном синдроме у пациента 2-х лет после операции Мастарда [20]. В 1975 году Bartlett с коллегами доложил о первом успешном применении ЭКМО у новорожденного с мекониальной аспирацией [21]. В 1986 году им же опубликована статья, в которой описан опыт применения ЭКМО при дыхательной недостаточности у 100 новорожденных. Выживаемость в данном исследовании достигала 90% [22]. Эффективность ЭКМО у новорожденных при тяжелой дыхательной недостаточности показана в кокреновском мета-анализе, проведенном на основании четырех проспективных рандомизированных исследованиях [23]. К сожалению на сегодняшний день нет исследований подобного уровня, посвященных применению ЭКМО при сердечной недостаточности у детей. Во многом это обусловлено этическими принципами, так как сознательный отказ от применения данной технологии у пациентов с прогрессирующей, не поддающейся консервативной терапии, сердечной недостаточностью несомненно приведет их гибели.

Не смотря на многолетний опыт применения ЭКМО, интерес исследователей к этой теме не ослабевает. Ежегодно публикуется достаточное количество статей, посвященных проблемам применения экстракорпоральной поддержки при критических состояниях в педиатрии.

1.2 Показания и противопоказания для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации

Согласно международному регистру ELSO в 2015 году в общей сложности, с момента возникновения организации, зарегистрировано 73596 процедур ЭКМО (Таблица 1). Большинство пациентов являлись новорожденными (49,2%), дети составили 24,5% и взрослые 26,3%. Наиболее часто ЭКМО применялось по поводу дыхательной недостаточности - 45035 (61,2%) случаях, экстракорпоральная поддержка кровообращения при сердечной недостаточности осуществлялась в 22140 (30,1%) случаях, в качестве экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации (ЭСЛР) в 6421 (8,7%) случае [11].

Таблица 1 - Исходы ЭКМО, согласно международному регистру ELSO [11]

	Общее количество пациентов	Успешно отлучены от ЭКМО		Выжили до выписки или трансфера	
Новорожденные					
Респираторная поддержка	28723	24155	84%	21274	74%
<u>Кардиальная поддержка</u>	<u>6269</u>	<u>3885</u>	<u>62%</u>	<u>2599</u>	<u>41%</u>
Экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация (ЭСЛР)	1254	806	64%	514	41%
Дети					
Респираторная поддержка	7210	4787	66%	4155	58%
<u>Кардиальная поддержка</u>	<u>8021</u>	<u>5341</u>	<u>67%</u>	<u>4067</u>	<u>51%</u>
ЭСЛР	2788	1532	55%	1144	41%
Взрослые					
Респираторная поддержка	9102	5989	66%	5254	58%
Кардиальная поддержка	7850	4394	56%	3233	41%
ЭСЛР	2379	948	40%	707	30%
Всего	73596	51837	70%	42957	58%

1.2.1 ЭКМО с целью поддержки сердечной деятельности

Показанием к ЭКМО у детей является тяжелая сердечная недостаточность различной этиологии (Таблица 2). Большинство пациентов в этой группе составляют новорожденные и дети после хирургической коррекции ВПС, у которых сердечная недостаточность развилась в раннем послеоперационном периоде (Таблица 3) [7,24-28]. Имплантация ЭКМО у детей с ВПС в 56-58% случаев производится интраоперационно, в связи с невозможностью отлучения пациента от ИК [29-31]. Наиболее частой причиной данного состояния является синдром низкого сердечного выброса,

развивающийся в 15,8-25% случаев оперативных вмешательств на сердце у пациентов детского возраста, внося существенный вклад в послеоперационную летальность [32,33].

Таблица 2 - Показания к ЭКМО при сердечной недостаточности [34,35]

- Сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде (невозможность отлучения от аппарата искусственного кровообращения в условиях операционной);
- Тяжелая сердечная недостаточность, требующая высоких доз вазопрессоров и инотропной поддержки, сопровождающаяся метаболическим ацидозом и снижением диуреза в течение 6 часов;
- Остановка сердечной деятельности: в комплексе реанимационных мероприятий, при отсутствии эффекта от стандартной реанимации в течение 5 минут;
- Миокардиальная дисфункция не связанная с оперативным лечением: миокардиты, кардиомиопатии, передозировка токсических препаратов;
- Плановая поддержка при интервенционных вмешательствах высокого риска;
- Септический шок у детей

Таблица 3 - Показания для ЭКМО при сердечной патологии (отчет ELSO, 2016) [31]

Диагноз	Количество, n	Средняя продолжительность (часов)	Выживаемость, n (%)
Новорожденные			
ВПС	5825	143	2319 (40)
Кардиомиопатии	143	211	87(61)
Миокардиты	87	263	44(51)
Дети (1-16 лет)			
ВПС	1641	140	788(48)
Кардиомиопатии	544	193	337(62)
Миокардиты	314	193	222(71)
Взрослые(> 16 лет)			
Кардиогенный шок	2083	144	882(42)
Кардиомиопатии	704	162	358 (51)
Миокардиты	227	188	143(65)
ВПС	420	129	156 (37)

ЭКМО может быть использовано как мост к восстановлению при миокардиальной дисфункции на фоне миокардитов, передозировки кардиотоксических препаратов, либо как мост к принятию решения или, возможно, трансплантации при прогрессировании сердечной недостаточности. При этом выживаемость пациентов с тяжелыми миокардитами на фоне применения экстракорпоральной поддержки кровообращения составляет более 60% [36,37]. Эффективность ЭКМО в качестве моста к трансплантации сердца, по литературным данным, колеблется в пределах 45-57% [38,39].

На современном этапе ЭКМО входит в комплекс сердечно-легочной реанимации, при отсутствии эффекта от традиционных реанимационных мероприятий в течение 5-10 минут. При проведении стандартного комплекса СЛР на фоне остановки сердечной деятельности выживаемость детей составляет 27,9%, в то время как применение ЭСЛР увеличивает выживаемость данной группы пациентов до 39% и снижает риск развития неврологических осложнений [8,40-43].

Также одним из показаний к экстракорпоральной поддержке кровообращения является септический шок, рефрактерный к проводимой терапии [44,45].

1.2.2 Противопоказания для проведения процедуры ЭКМО

Экстракорпоральная поддержка жизнеобеспечения в настоящее время применяется у все большего числа сложных пациентов, а количество противопоказаний продолжает сокращаться. Однако, ЭКМО не следует применять, если это, вероятно, будет бесполезным. Современные противопоказания могут быть классифицированы как абсолютные и относительные. Важно не умалять значения относительных противопоказаний. Эти пациенты должны рассматриваться как группа высокого риска неблагоприятного исхода.

К абсолютным противопоказаниям относятся: хромосомные аномалии с высокой вероятностью летального исхода; тяжелое повреждение ЦНС; реципиенты аллогенного костного мозга с легочной инфильтрацией; инкурабельные онкологические заболевания; наличие неконтролируемого кровотечения [34,35].

Относительными противопоказаниями для данной процедуры являются: продолжительность ИВЛ 10-14 дней; недавние нейрохирургические вмешательства или внутричерепные кровоизлияния (в течение последних 1-7 дней, в зависимости от рекомендаций нейрохирурга); вес ребенка менее 2 кг; недоношенность менее 34 недель (риск развития внутричерепного кровотечения выше); наличие хронических заболеваний с плохим долгосрочным прогнозом [34,35].

Помимо этого к пациентам высокого риска относятся больные диссеминированной герпесной инфекцией [46,47], цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), наличие тяжелой мультиорганной недостаточности,

тяжелой коагулопатии или тромбоцитопении. Пациенты, которым повторно имплантируется ЭКМО по одной и той же причине, имеют более высокий риск развития осложнений и неблагоприятного исхода [28,48,49].

1.3 Технические аспекты проведения ЭКМО при сердечной недостаточности

Для обеспечения гемодинамической поддержки применяется вено-артериальное ЭКМО (ВА-ЭКМО). Параметры ЭКМО подбираются для обеспечения сердечного выброса на уровне 3 л/м²/мин. Лучшим показателем системной перфузии является венозная сатурация более 70% [35]. Забор крови производится из правого предсердия или полой вены, а возврат - в артериальную систему через периферическую канюлю в бедренную или сонную артерию, либо непосредственно в восходящую аорту. Центральная канюляция (Рисунок 1) обычно используется интраоперационно, когда нет возможности отлучить пациента от аппарата искусственного кровообращения.

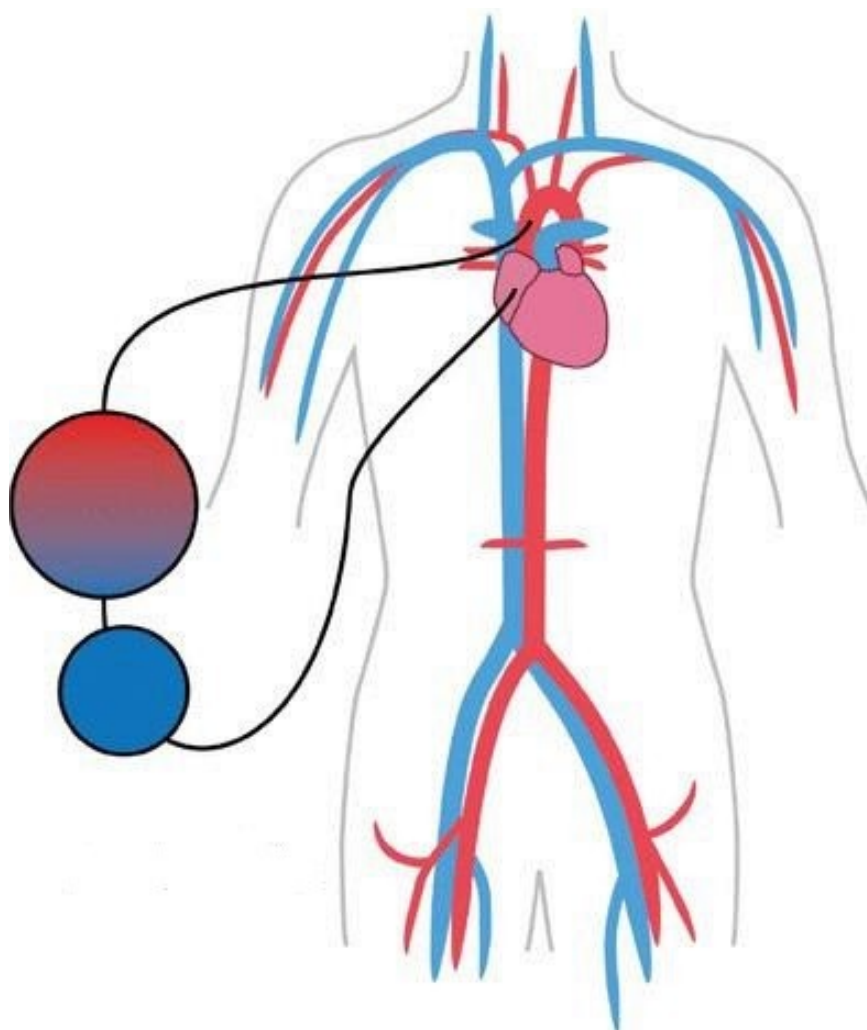


Рисунок 1 - ВА-ЭКМО (Центральная канюляция) [50]

Канюляция через сосуды шеи (Рисунок 2) может быть применена у детей с массой тела менее 10 кг, из-за малого размера бедренных сосудов [34,35]. Во время канюляции производится дистальное лигирование общей сонной артерии и яремной вены, опираясь на перфузию головы за счет коллатерального кровотока. По данным литературы риск развития неврологических осложнений, при канюляции сосудов шеи, возрастает на 5-10% [51-53].

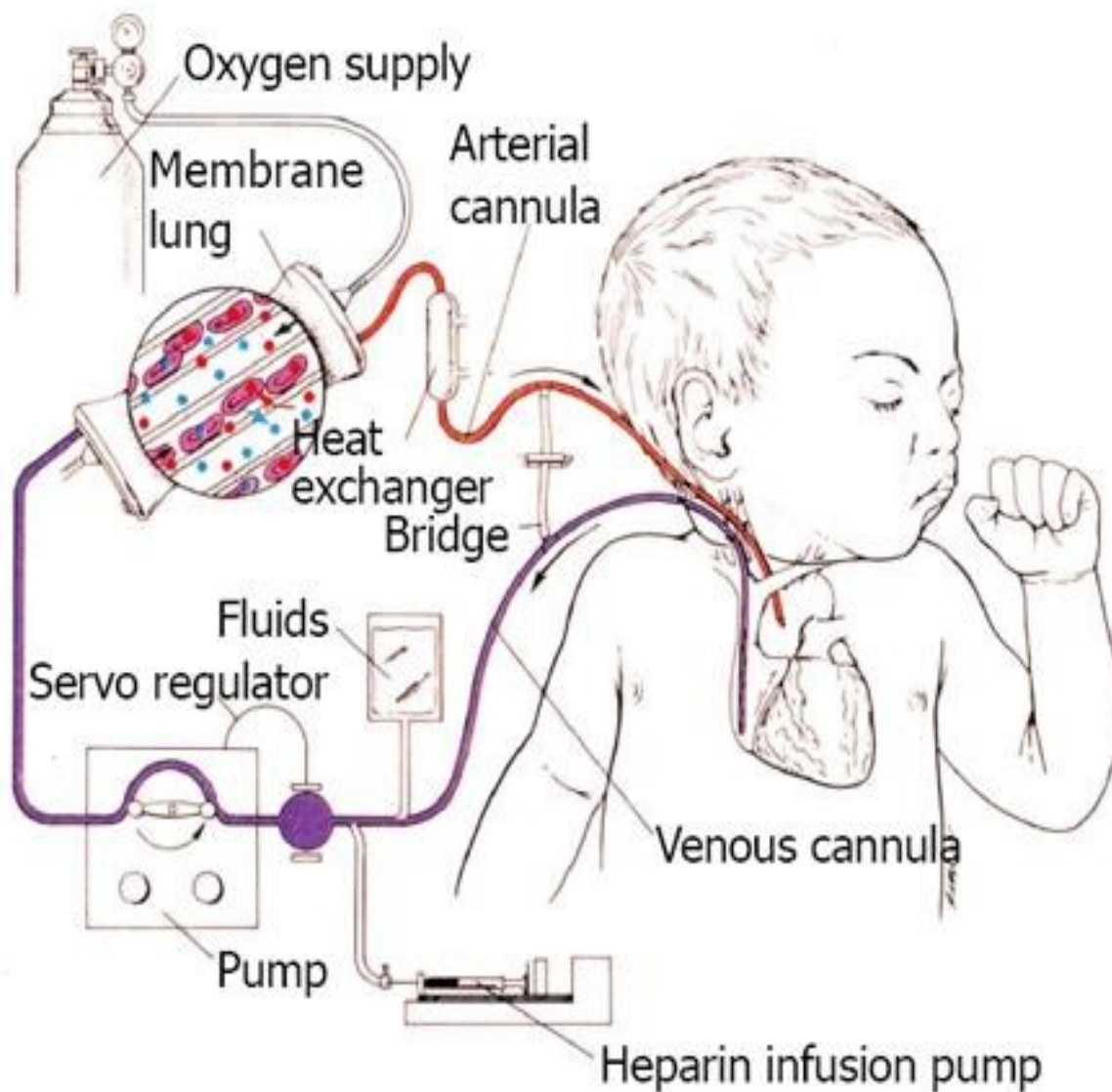


Рисунок 2 - ВА-ЭКМО (Канюляция через сосуды шеи) [54]

У детей с массой тела более 10-15кг., с целью экстракорпорального жизнеобеспечения, возможно применение канюляции бедренных или подвздошных сосудов (Рисунок 3). Для предотвращения ишемии дистального отдела нижней конечности, отдельная линия помещается в дистальную часть поверхностной бедренной артерии, или в заднюю большеберцовую артерию, через которую осуществляется перфузия нижней конечности.

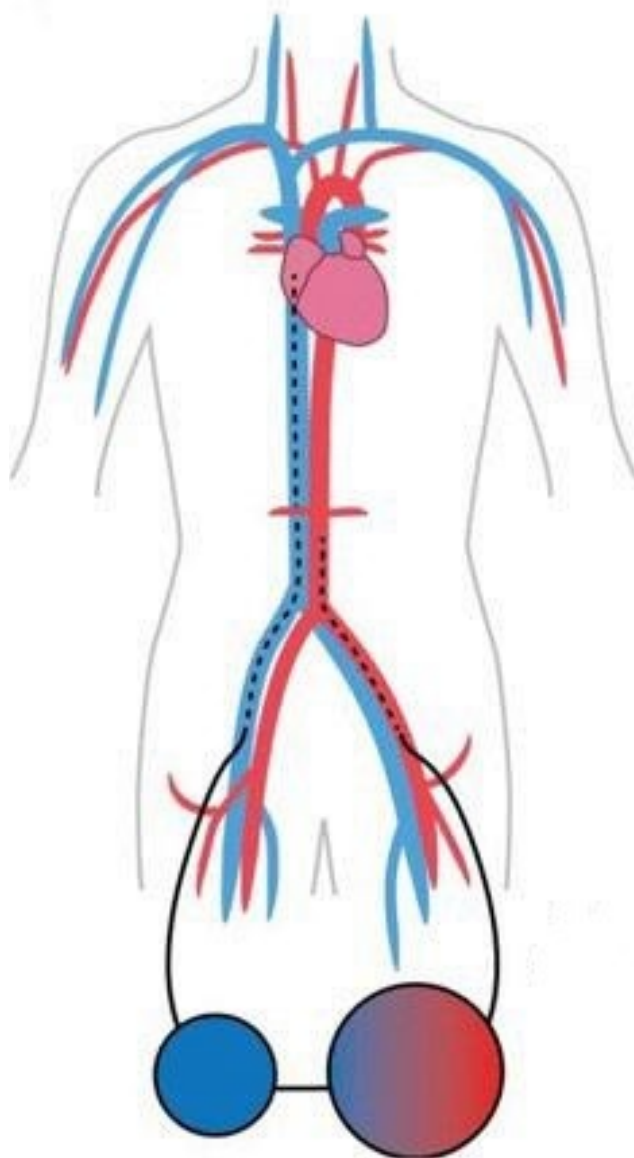


Рисунок 3 - ВА-ЭКМО (Канюляция бедренных сосудов) [50]

Во время проведения процедуры ЭКМО проводится постоянная антикоагулянтная терапия для предотвращения тромбообразования в контуре ЭКМО и тромбоэмболических осложнений. Стандартно с этой целью применяется гепарин – 50-100 Ед/кг болюсно во время канюляции с последующей внутривенным титрованием на протяжении всего периода процедуры ЭКМО. Доза подбирается индивидуально для поддержания целевого значения активированного времени свертывания – activated clotting time (ACT) на уровне 180-220 секунд. Определение ACT производится ежедневно для коррекции дозы гепарина. Помимо ACT рекомендуется определение уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), антитромбина III (АТ III), анти-Ха, с целью раннего

выявления и коррекции нарушений коагуляционного гемостаза. Некоторые центры рекомендуют применение тромбоэластографии, однако проведение ее не является обязательным. Развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении – один из факторов, приводящих к кровотечению во время ЭКМО. Уровень тромбоцитов крови должен поддерживаться более $80 \cdot 10^9/\text{л}$, при необходимости производится трансфузия тромбоконцентрата [34,55-57].

Отлучение от экстракорпоральной поддержки осуществляется при восстановлении адекватной функции сердца, способной обеспечить системную циркуляцию. Произвести отлучение возможно, если объем ЭКМО не превышает 30% от системного кровотока. Первоначально производится пробная остановка аппарата ЭКМО на 15 минут с определением сократительной способности сердца, при адекватных параметрах гемодинамики производится полное отключение и деканюляция [35].

1.4 Осложнения связанные с применением ЭКМО

Осложнения во время ЭКМО широко распространены и приводят к увеличению частоты неблагоприятных исходов. Частота осложнений во время вено-венозного ЭКМО с целью респираторной поддержки меньше, чем при вено-артериальном ЭКМО. Длительность экстракорпоральной поддержки, экстренная имплантация ЭКМО на фоне реанимационных мероприятий являются неблагоприятными факторами, увеличивающими частоту осложнений и летального исхода [25,58].

Наиболее частым осложнением, возникающим во время ЭКМО, является кровотечение, частота которого может составлять 36-50% [26,30,31,59,60]. По данным литературы, риск кровотечения намного выше у пациентов, которым применялась центральная методика канюляции, в сравнении с периферической методикой [9]. Гемолиз отмечается примерно в 10% случаев. Развитие геморрагических осложнений связано с системной гепаринизацией, тромбоцитопенией, коагулопатией потребления и требует своевременной коррекции антикоагулянтной терапии. Структура осложнений ЭКМО в разных возрастных группах согласно данным регистра ELSO представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Осложнения во время ЭКМО [31]

Вид осложнения	Новорожденные (%)	Дети (%)
Механические: неисправность помпы	1,5	1,8
Механические: отказ оксигенатора	6,1	7,2
Кровотечение из мест канюляции	10,7	15,6
Хирургическое кровотечение	29,3	28,9
Легочное кровотечение	5,2	5,3
Геморрагические повреждения ЦНС	11,3	5,3

Продолжение таблицы 4

Ишемические повреждения ЦНС	3,4	5
Почечная недостаточность	12,3	7,2
Инфекционные осложнения	7,1	11
Гемолиз	11,2	9,6

Острое почечное повреждение (ОПП) различной степени тяжести, согласно международному отчету ELSO, отмечается в 1,9-26,1% случаев [11]. Однако в литературе можно найти работы, по данным которых ОПП является одним из наиболее частых осложнений процедуры ЭКМО и возникает у 60-64% детей [61-63]. В 9,6-26% данной группе пациентов требуется применение эфферентных методов лечения [59,60].

Частота неврологических осложнений, таких как судороги, инсульт, внутречерепные кровоизлияния, составляет 1,9-26%. Наиболее часто данная категория осложнений развивается в период новорожденности, а также у пациентов перенесших реанимационные мероприятия [26,31,43,51,59,64-66].

Осложнения связанные с контуром ЭКМО (тромбообразование, дисфункция оксигенатора, нарушение целостности контура и т.д.) встречаются в 0,3-19,7%. При этом замена контура ЭКМО может потребоваться в 12,1% случаев [7,25].

В 7,6-11,8% возникают инфекционные осложнения [11,30,31].

Учитывая распространенность осложнений и их влияние на исход процедуры ЭКМО, крайне важным являются мероприятия профилактической направленности, раннее выявление и коррекция нарушений возникающих во время ЭКМО.

Несмотря на большое количество работ, посвященных анализу осложнений процедуры ЭКМО, в этом вопросе остается много неопределенных моментов. В частности, частота различных неблагоприятных событий значительно варьирует от центра к центру, не определена значимость каждого из возможных осложнений. Кроме того, анализ частоты и структуры осложнений ЭКМО на территории РК не проводился. Эти факторы обусловили включение данного аспекта проведения ЭКМО в наш анализ.

1.5 Исходы применения ЭКМО. Предикторы неблагоприятного исхода

Согласно международному регистру (ELSO) наилучшие результаты отмечаются у новорожденных, которым ЭКМО имплантировалось по поводу дыхательной недостаточности. Выживаемость до выписки у данной группы пациентов составляет 74%. У детей этот показатель составляет 58% [11].

Выживаемость пациентов при экстракорпоральной поддержке по поводу сердечной недостаточности, исходя из данных регистра ELSO, составляет

41% у новорожденных и 51% у детей [11]. По данным зарубежных авторов этот показатель варьирует от 39% до 66% [7-10,26-28,36,58-60,67].

Показатель выживаемости среди новорожденных и детей при применении ЭКМО во время реанимационных мероприятий, согласно регистру ELSO, составляет 30-44% [31,68,69].

По данным литературы исход процедуры ЭКМО зависит от множества факторов, однако единого мнения по поводу предикторов, влияющих на выживаемость пациентов после ЭКМО нет. Среди основных факторов выделяют геморрагические осложнения, развитие острого почечного повреждения и неврологические осложнения возникшее во время ЭКМО [9,10,59].

Влияние унивентрикулярной гемодинамики на выживаемость пациентов после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО неоднозначно. Можно найти немало работ, в которых ВПС с единственным желудочком отнесены к предикторам летального исхода процедуры ЭКМО [9,10]. Однако есть и работы, указывающие на отсутствие существенной разницы в выживаемости между пациентами с уни- и бивентрикулярной гемодинамикой после ЭКМО [28,29,70].

Продолжительность ЭКМО, несомненно, относится к предикторам неблагоприятного исхода. По данным литературы продолжительность ЭКМО более 7 дней является неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на выживаемость, а при продолжительности экстракорпоральной поддержки более 28 дней отмечается существенное увеличение летальности и всего 19% пациентов выживают до выписки [9,26]. Фактором ухудшающим прогноз является повторное применение экстракорпоральной поддержки, выживаемость в таких случаях снижается до 25-26,9% [28,48,49].

Применение ЭКМО на фоне СЛР также можно отнести к факторам, оказывающим влияние на исход процедуры, что обусловлено периодом гипоперфузии и гипоксемии во время остановки сердечной деятельности [43,68,69].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о предикторах неблагоприятного исхода пациентов на ЭКМО разнородны и противоречивы, в связи с чем, в своей работе мы решили определить прогностическую значимость различных маркеров, что бы позволило в дальнейшем оптимизировать ведение этой группы пациентов.

ЭКМО на сегодняшний день прочно вошло в клиническую практику и является неотъемлемой частью лечения экстренных состояний у новорожденных и детей. ЭКМО не лечит болезнь как таковую, но является методом позволяющим получить драгоценное время порой необходимое для принятия правильного решения, а также необходимое для восстановления функции сердца и/или легких.

По мере накопления опыта и совершенствования технического обеспечения можно ждать снижения количества осложнений и улучшение выживаемости пациентов после ЭКМО.

1.6 Отдаленные результаты применения ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС

Одним из важных вопросов в лечении любой патологии является выживаемость в отдаленном периоде, а также соматическое состояние ребенка, в том числе его неврологический статус. В доступной литературе большинство работ посвящено течению отдаленного периода после лечения дыхательной недостаточности у детей с применением ЭКМО. Статейный материал, посвященный отдаленному периоду после ЭКМО у пациентов с сердечной патологией, в большинстве своем содержит данные о невропсихическом и поведенческом развитии детей.

Выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО в отдаленном периоде, по сообщениям различных авторов, составляет 44-88% [64,71,72].

По данным литературы 80-98% детей, которым ЭКМО имплантировалось по поводу сердечной недостаточности, в отдаленном периоде относились к I-II функциональному классу СН по NYHA, не было отмечено нарушений со стороны сократительной функции сердца [64,73].

Неврологическое развитие детей с сердечной патологией в отдаленный период после ЭКМО вызывает наибольший интерес у исследователей и является дискуссионным вопросом. Согласно Shannon (2003) и Chrysostomou (2013) в 75% случаев, у данной категории детей, не выявлено неврологических нарушений, либо имелись незначительные отклонения в неврологическом развитии [67,68]. По данным Hanekamp (2006) в 5-тилетний период наблюдения в 15% случаев отмечаются моторные нарушения и в 14% отмечаются когнитивные расстройства [13]. Wagner с соавторами (2007) указывает на умеренные и выраженные изменения со стороны невропсихического развития у 72,7% детей, перенесших ЭКМО. В том числе в 18,2% выявлена эпилептиформная активность и 68,2% - когнитивные расстройства различной степени тяжести [74].

Однако, по данным литературы, большое влияние на неврологическое развитие детей с ВПС оказывает как существование некоррегированного порока, так и оперативное вмешательство в условиях ИК. По данным систематического обзора, изменения со стороны структур головного мозга выявляются в 34-49% детей со сложными комбинированными ВПС, а задержка в неврологическом развитии отмечена в 42% случаев [75]. Согласно Trittenwein (2003) симптомы повреждения ЦНС выявлены у 6,26% детей после хирургической коррекции ВПС [76]. В целом, на сегодняшний день, нет точного ответа на вопрос, что является непосредственной причиной неврологических осложнений у детей после коррекции ВПС с применением ЭКМО, являются ли они следствием ЭКМО, или первопричина кроется в патологической гемодинамике при ВПС и негативном влиянии ИК.

ОПП является одним из наиболее частых осложнений во время ЭКМО, оказывая существенное влияние на выживаемость пациентов. Согласно Zwiers (2013) в отдаленном периоде улучшение экскреторной функции почек

отмечается всего у 46% пациентов, 32% процента детей имеют признаки хронической болезни почек или почечной гипертензии [66].

На сегодняшний день остается много вопросов, связанных с ведением детей на ЭКМО, требующих дополнительных научных изысканий с целью улучшения прогноза у данной категории пациентов как в ближайший, так и в отдаленный периоды.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика материала исследования

Настоящее исследование является наблюдательным аналитическим, состоящим из двух частей. Первая часть представляет собой ретроспективное исследование по типу «случай-контроль», в котором проведен анализ 57 случаев экстракорпоральной поддержки кровообращения у детей после хирургической коррекции ВПС.

В исследование включены пациенты с ВПС, находившиеся на лечении в АО «Национальный научный кардиохирургический центр» (АО ННКЦ) в период с 2011 по 2016 гг., которым ЭКМО использовалось для лечения сердечной недостаточности, возникшей в послеоперационном периоде. Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 4.

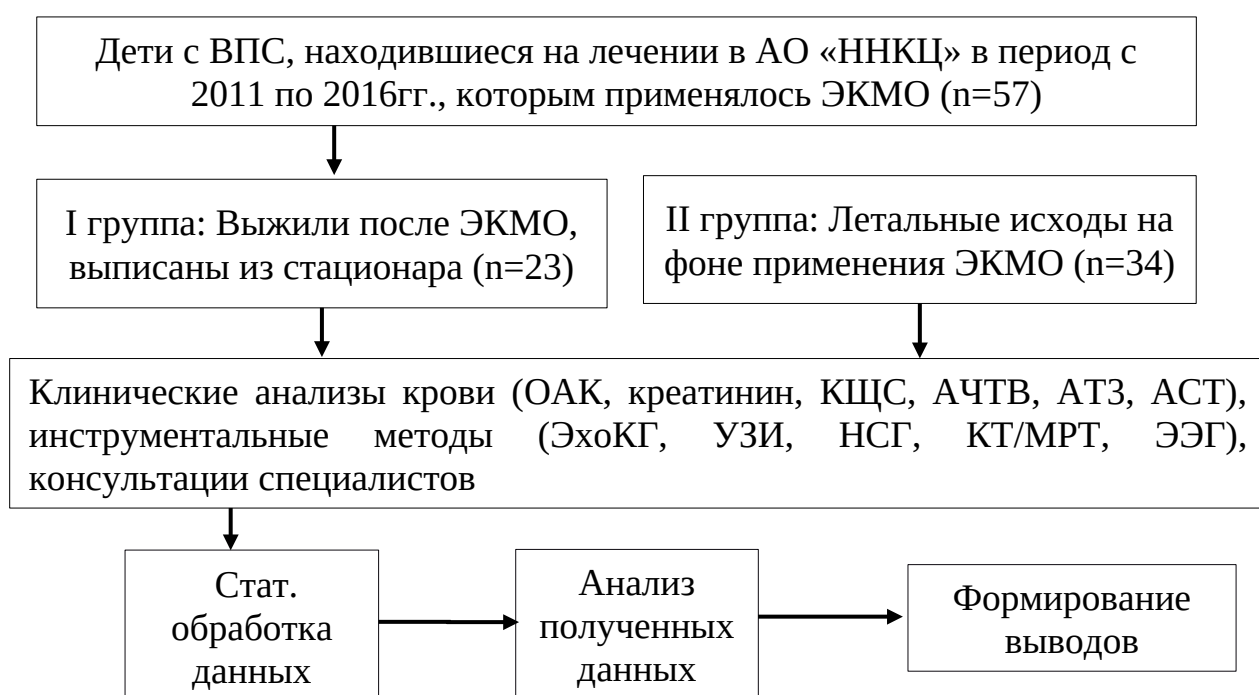


Рисунок 4 - Дизайн ретроспективной части клинического исследования

Критерии включения в исследование:

- Возраст 0-18 лет;
- ЭКМО имплантировалось по поводу СН, возникшей в послеоперационном периоде;
- Применялась вено-артериальная ЭКМО.

Критерии исключения из исследования:

- Имплантация ЭКМО по поводу миокардитов различного генеза, кардиомиопатий;
- Острая/прогрессирующая дыхательная недостаточность;
- Имплантация вено-венозного ЭКМО.

Все пациенты были распределены на две группы, согласно исходу заболевания. В I группу вошли 23 пациента, успешно отлученных от механической поддержке кровообращения и выживших до момента выписки. Во II группу вошли 34 пациента, у которых применение ЭКМО оказалось неэффективным и на фоне прогрессирования СН наступил летальный исходом.

Во всех 57 случаях применялось ВА-ЭКМО, применялась центральная методика канюляции магистральных сосудов. Доступ осуществлялся через срединную продольную стернотомию. Забор венозной крови производился через канюлю, расположенную в правом предсердии, возврат артериализованной крови – в восходящий отдел аорты. До начала процедуры проводилось болюсное введение гепарина в объеме 50-100 ЕД/кг, с последующей непрерывной системной гепаринизацией на протяжении всего периода экстракорпоральной поддержки для профилактики тромбоэмболических осложнений. Эксплантация производилась после постепенного снижения объемной скорости перфузии до 30% с пробным отключением на протяжении 15 минут под контролем гемодинамики. Во время постановки и эксплантации ЭКМО проводилось чрезпищеводная ЭхоКг (ЧПЭхоКг) с целью контроля положения канюль и оценки сократимости сердца.

Во второй части исследования проведен анализ выживаемости и клинического статуса пациентов, успешно отлученных от экстракорпоральной поддержки и выписанных из стационара, в отдаленном послеоперационном периоде. Минимальный срок наблюдения составил 3 месяца, максимально динамический контроль за пациентами проводился в течение 4 лет. Нужно отметить, что из 23 выживших пациентов в исследование включено 17 детей. Причиной этому является 4 летальных исхода в отдаленном периоде после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО, 1 пациент перешел во взрослую возрастную категорию и 1 пациент выбыл в связи со сменой гражданства.

С целью нивелирования влияния врожденного порока сердца, а также оперативного вмешательства на течение послеоперационного периода была искусственно набрана контрольная группа, в которую вошло 20 пациентов после хирургической коррекции ВПС, у которых симптомы сердечной недостаточности в послеоперационном периоде были купированы на фоне проведения консервативной терапии. Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

Критерии включения в исследование:

- Возраст пациентов не превышает 18 лет;
- Граждане Республики Казахстан;
- Оперативное вмешательство по поводу ВПС в анамнезе (основная и контрольная группы);
- Успешное отлучение от ЭКМО с последующей выпиской из стационара (основная группа);

Критерии исключения из исследования:

- Возраст 18 лет и более;
- Имплантация вено-венозного ЭКМО;
- Имплантация вено-артериального ЭКМО по поводу СН на фоне миокардитов, кардиомиопатий.

Основная группа, n=17
(применялось ЭКМО)

Контрольная группа, n=20 (не
применялось ЭКМО)

Клинические симптомы, лаб.исследования (креатинин, СКФ),
инструментальные методы (ЭКГ, Эхо КГ, МРТ, ЭЭГ), консультации
специалистов

Стат.
обработка
данных

Анализ
полученных
данных

Формирование
выводов

Рисунок 5 – Дизайн проспективной части клинического исследования

2.2 Методы клинического исследования

В рамках оказания высокоспециализированной медицинской помощи все пациенты детского возраста с ВПС были госпитализированы в центр с целью установления клинического диагноза, определения лечебной тактики и сроков оперативной коррекции порока.

Для верификации диагноза проводилось общепринятое общеклиническое исследование, включающее в себя подробный сбор жалоб, анамнестических данных, физикальный осмотр пациентов. Лабораторно-инструментальное обследование: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКг). При необходимости объем исследования расширялся, дополнительно, с целью уточнения диагноза проводилась компьютерная томографическая ангиокардиография (КТА). В сложных диагностических случаях выполнялась катетеризация полостей сердца и магистральных сосудов с/без контрастирования и определением параметров внутрисердечной гемодинамики.

Помимо этого, при выявлении неврологической симптоматики у пациентов, находившихся на ЭКМО, детям младшей возрастной группы выполнялась нейросонография для выявления очагов поражения в головном мозге. Пациентам, участвующим в проспективной части исследования, выполнялось магнитно-резонансное томографическое исследование головного мозга (МРТ) и электроэнцефалография (ЭЭГ) с целью выявления

наличия/отсутствия скрытой неврологической симптоматики в отдаленном послеоперационном периоде.

2.2.1 Специальные неинвазивные методы исследования

Рутинное обследование пациентов с врожденной патологией сердца включает в себя электрокардиография и эхокардиография. Это обусловлено общей доступностью и информативностью данных методов исследования. В большинстве случаев применения ЭхоКГ и ЭКГ достаточно для постановки верного диагноза.

Эхокардиография – это высокоинформативный неинвазивный метод исследования сердца. На сегодняшний день ЭхоКГ является «золотым стандартом» в диагностике ВПС. В ходе исследования определялось наличие пороков развития внутрисердечных структур и магистральных сосудов, определялось взаиморасположение и размеры сердечных камер. Применялась доплерография для определения наличия внутри- и внесердечных шунтов, их направления и объема. Проводилась оценка систолической функции ЛЖ, величины конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объема ЛЖ (КДО), ударного объемов (УО, мл), фракции выброса (ФВ). Так же в до и послеоперационном периоде оценивалась степень легочной гипертензии – расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДЛА), оценивались косвенные признаки наличия повышенного давления в малом круге кровообращения – направление шунта, движение межпредсердной, межжелудочковой перегородок.

МРТ головного мозга – это неинвазивное исследование, которое подразумевает использование мощных магнитных полей, высокочастотных импульсов, компьютерной системы и программного обеспечения, позволяющих получить детальное изображение структур головного мозга.

Электроэнцефалография - чувствительный метод исследования, отражающий малейшие изменения биоэлектрической активности коры головного мозга и глубинных мозговых структур, обеспечивая миллисекундное временное разрешение. Электроэнцефалография дает возможность качественного и количественного анализа функционального состояния головного мозга и его реакций при действии раздражителей.

Скорость клубочковой фильтрации является одним из важнейших параметров, позволяющих не только устанавливать стадию хронической болезни почек (ХБП), но и, в ряде случаев диагностировать это состояние. При оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в детской популяции следует иметь в виду, что нормативные значения могут применяться у детей только с 2-летнего возраста и старше.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производился по формуле Шварца:

$$СКФ, \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2 = \frac{\text{Рост, см} \times \text{К}}{\text{Креатинин крови, мг/дл}}$$

Где К – коэффициент 0,45 у детей в возрасте до 1 года, 0,55 для девочек и 0,70 для мальчиков.

2.2.2 Шкалы и индексы

Шкала Аристотель является универсальной балльной системой, которая может быть применена по отношению ко всем процедурам при ВПС. Данная шкала разработана комитетом Аристотель и является комплексным прогностическим инструментом, позволяющим оценить вероятность летального исхода, длительность нахождения в реанимационном отделении в зависимости от технической сложности оперативного вмешательства. Базовая шкала Аристотель (БША) применяется с 2002 г. «Обществом торакальных хирургов» и «Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов» в отчетах об исходах хирургического лечения ВПС (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровень сложности оперативного вмешательства по БША

Уровень сложности	Количество баллов
1	1.5-5.9
2	6.0-7.9
3	8.0-9.9
4	10.0-15.0

В последующем комитетом Аристотель разработана расширенная шкала Аристотель (РША), которая помимо БША включает в себя шкалу, дополнительно содержащую сведения о коморбидных состояниях, анатомических особенностях порока и специфических технических аспектах хирургического вмешательства [74]. В таблице 6 приведена значимость баллов по БША.

Таблица 6 – Значимость баллов по БША

Баллы базовой шкалы Аристотеля	Смертность	Риск осложнений, длительность пребывания в ОИТ	Сложность
1	<1%	0-24 часов	Элементарная
2	1-5%	1-3 дней	Простая
3	5-10%	4-7 дней	Средняя
4	10-20%	1-2 недели	Существенная
5	>20%	>2 недель	Повышенная

Шкала Аристотель – отличный прогностический инструмент, позволяющий в течение первой послеоперационной недели определить 30-дневную смертность и длительность пребывания в реанимационном

отделении [74].

Вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) – объединяет в себе препараты, оказывающие вазоактивное и инотропное действие, применяемые в современной медицине. Расчет ВИИ производится по формуле:

$$\text{ВИИ} = \text{Дофамин}(\text{мкг/кг/мин}) + \text{Добутамин}(\text{мкг/кг/мин}) + 100 \times \text{Адреналин}(\text{мкг/кг/мин}) + 10 \times \text{Милринон}(\text{мкг/кг/мин}) + 10000 \times \text{Вазопрессин}(\text{мкг/кг/мин}) + 10 \times \text{Норадреналин}(\text{мкг/кг/мин})$$

ВИИ, определенный в первые сутки после оперативного вмешательства, имеет значимую связь со смертностью. Значение ≥ 20 является предиктором неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде [75].

2.2.3 Статистические методы исследования

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Рассчитывали среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибку средней арифметической (m). Вычислены 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Обработка данных проводилась с помощью прикладной программы «Excel 2010» корпорации Microsoft. Достоверность различий средних или относительных величин оценивалась по критерию Стьюдента (t) и достоверность результатов (p) вычислены с помощью программы «Statistica 10» для Windows.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Выживаемость и частота развития осложнений у детей на фоне применения ЭКМО.

С ноября 2011г. по декабрь 2016г. в детском кардиохирургическом отделении АО «ННКЦ» у 57 детей с ВПС в послеоперационном периоде применялось ЭКМО в качестве временной механической поддержки кровообращения по поводу СН. Характеристика пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика пациентов

Показатель	I группа(n=23)	II группа(n=34)
Возраст (мес)	12,43±3,7	9,25±2,11
Пол, мужской (n,%)	11 (19,3%)	18 (31,6%)
женский (n,%)	12 (21%)	16 (28,1%)
Вес (кг)	7,89±3,17	6,86±2,62
Пороки с унивентрикулярной гемодинамикой (n,%)	1 (1,8%)	14 (24,5%)**
Радикальная коррекция порока (n,%)	17 (30%)	20 (35%)
Продолжительность ИК (мин)	204,78±68,74	219,08±47,62
Продолжительность пережатия аорты (мин)	95,3±33,45	79,97±19,69
Сложность оперативного вмешательства по шкале Аристотель (n,%)		
1 категория	1(1,8%)	0
2 категория	6 (10,5%)	6(10,5%)
3 категория	6(10,5%)	8 (14%)*
4 категория	10 (17,5%)	20(35,2%)
Имплантация во время СЛР (n,%)	8 (14%)	10 (17,5%)
Уровень лактата крови на момент имплантации ЭКМО (ммоль/л)	11,26±2,78	15,99±2,64*
ВИИ на момент имплантации	32,97±8,72	31,45±8,4
Продолжительность ЭКМО (дни)	6,43±2,5	9,2±3,5*
*p<0,05 **p<0,01		

Группы не различались между собой по поло-возрастной характеристике. В обеих группах было примерно одинаковое количество мальчиков и девочек. Обе группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). Анализ пациентов в возрастном аспекте представлен на рисунке 6.

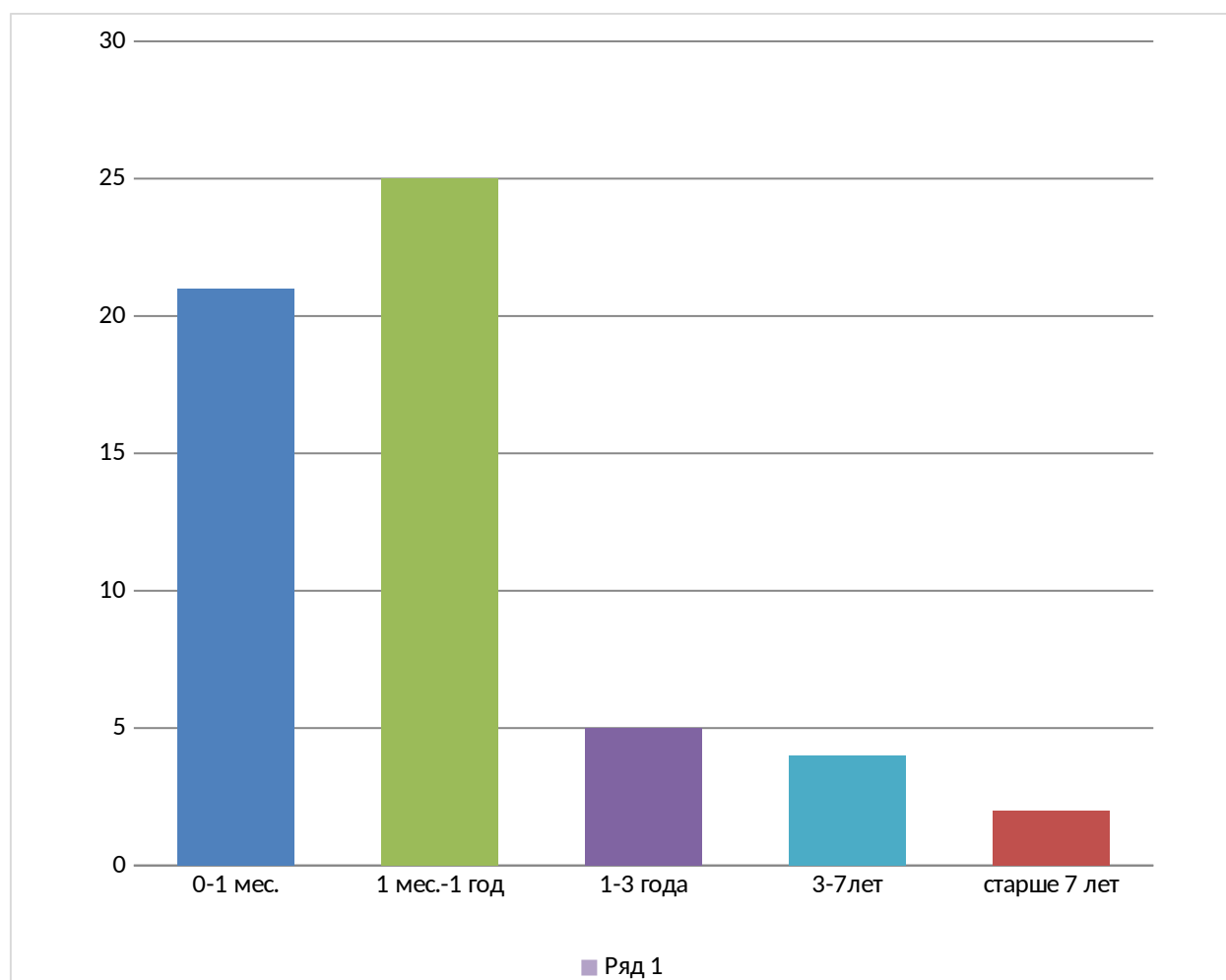


Рисунок 6 - Возрастная структура детей с ВПС, находившихся на ЭКМО

Как видно из представленных данных, 44% пациентов, которым потребовалась экстракорпоральная поддержка кровообращения, были дети в возрасте от 1 месяца до 1 года. В 21 (37%) случае ЭКМО для лечения сердечной недостаточности применялось у новорожденных. Имплантация ЭКМО у пациентов более старших возрастных групп на протяжении всего периода исследования проводилась очень редко.

Врожденная сердечная патология, потребовавшая механической поддержки пациентов, представлена широким спектром пороков. Нозологическая структура пациентов, находившихся на ЭКМО, представлена в таблице 8.

Большинство пациентов имели критические ВПС, либо сложные комбинированные пороки сердца, требующие оперативной коррекции на

первом году жизни. Исходная тяжесть состояния, анатомическая сложность пороков и оперативной техники обусловили развитие тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности в периоперационном периоде, потребовавшей экстракорпоральной поддержки кровообращения.

Таблица 8 - Нозологическая структура пациентов

Диагноз	Количество
Атриовентрикулярный септальный дефект	10
Синдром гипоплазии левого сердца	4
Дефект межжелудочковой перегородки	3
Общий артериальный ствол	1
Атрезия митрального клапана. Гипоплазия левого желудочка	3
Аномальный дренаж легочных вен	10
Тетрада Фалло	5
Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка	4
Критическая коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты	2
Транспозиция магистральных сосудов	5
Коррегированная транспозиция магистральных сосудов	1
Аорто-легочное окно	1
Атрезия легочной артерии	1
Перерыв дуги аорты	3
Дисплазия трехстворчатого клапана	2
Комбинированный стеноз аорты	2
Всего	57

Наиболее распространенными пороками, потребовавшими экстракорпоральной поддержки кровообращения в послеоперационном периоде, были атриовентрикулярный септальный дефект (АВСД) и аномальные дренажи легочных вен (АДЛВ). Пациенты с данной патологией составили по 10 (17,5%) случаев. В 5 (8,75%) случаях ЭКМО потребовалось у пациентов с тетрадой Фалло (ТФ), столько же выявлено случаев транспозиции магистральных сосудов (ТМС). Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ) составило 4 (7%) случая. В 7% пациенты, потребовавшие применения ЭКМО по поводу СН в послеоперационном периоде, имели синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС). У 3 (5,26%) пациентов диагностирована гипоплазия левого желудочка, обусловленную атрезией митрального клапана (АМК). Перерыв дуги аорты имел место в 3 (5,26%) случаях. У 3 (5,26%) пациентов имплантация ЭКМО потребовалась после хирургической коррекции

изолированного дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), коррекция которого проводилась при высоких значениях общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) – 6-8WU. Остальные пороки встречались реже.

Выделено два основных показания для имплантации ЭКМО. В большинстве случаев имплантация производилась интраоперационно, в связи с потребностью в высоких дозах кардиотонических препаратов и невозможностью отлучения от аппарата искусственного кровообращения (ИК) в связи с синдромом низкого сердечного выброса. По поводу данного состояния ЭКМО имплантировалось у 39 (68%) пациентов. В 18 (32%) случаях применение экстракорпоральной поддержки было обусловлено прогрессированием СН с развитием остановки сердечной деятельности в раннем послеоперационном периоде. Имплантация вспомогательного устройства кровообращения в этих случаях производилась на фоне неэффективных реанимационных мероприятий. При проведении непараметрического анализа не выявлено достоверной разницы в частоте летального исхода в зависимости от показаний к имплантации ЭКМО ($p > 0,05$). Динамика применения ЭКМО в АО «ННКЦ» по годам в зависимости от показаний к имплантации представлена на рисунке 7.

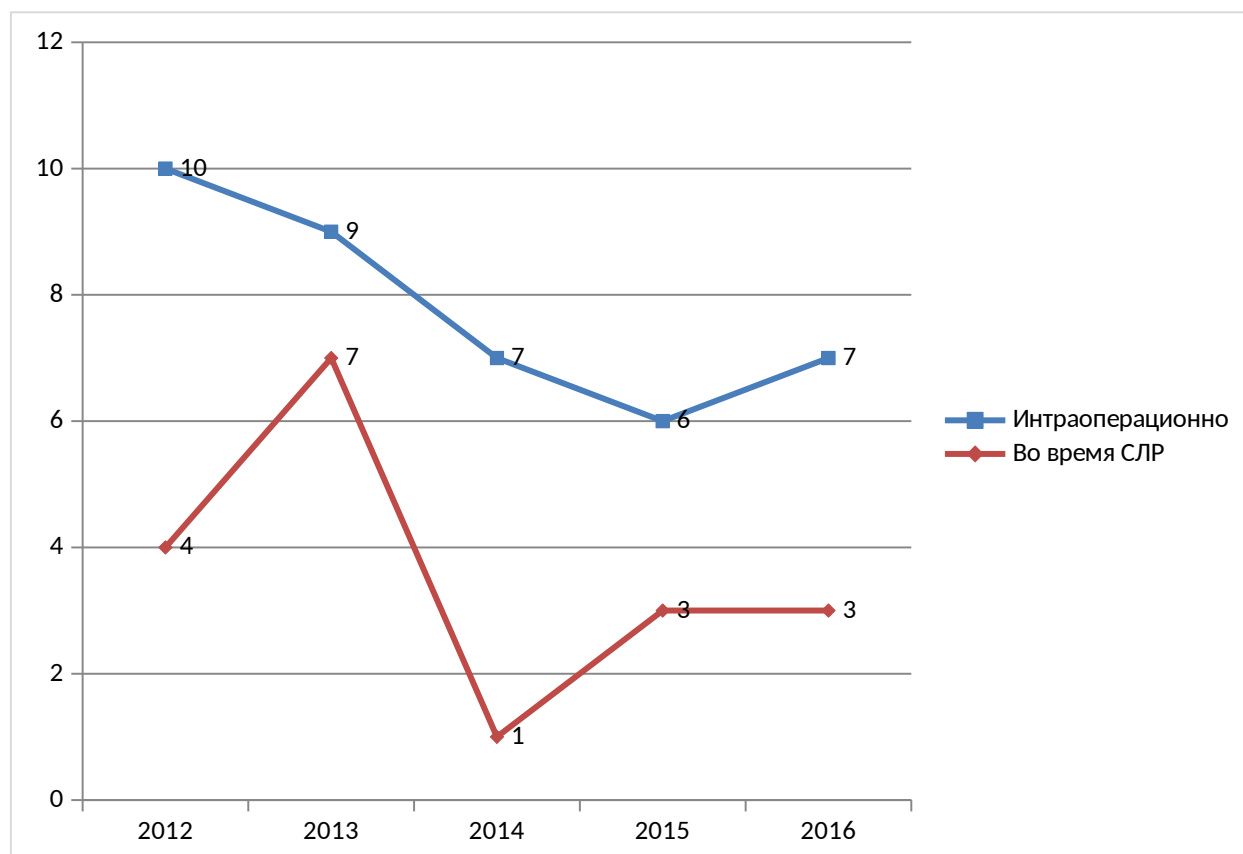


Рисунок 7 - Структура пациентов детского возраста на ЭКМО в зависимости от показаний к имплантации

36 пациентам (63%) была произведена радикальная коррекция порока, в 21 случае (37%) выполнено паллиативное оперативное вмешательство. Не было

выявлено достоверного влияния вида оперативного вмешательства на частоту летального исхода ($p>0,05$).

В 93% хирургическая коррекция ВПС проводилась в условиях искусственного кровообращения. Время ИК в I группе составило $204,78\pm68,74$ минут, во II группе $219,08\pm47,62$ минут. Продолжительность пережатия аорты составила $95,3\pm33,45$ мин. и $79,97\pm19,69$ мин. в I и II группе соответственно. Не выявлено достоверных различий между двумя группами по продолжительности ИК и времени пережатия аорты ($p>0,05$).

В 17 случаях во время оперативного вмешательства при реконструкции дуги аорты применялся циркуляторный арест с перфузией головного мозга. В I группе время циркуляторного ареста составило $10,5\pm2,1$ минут, во II группе $29,76\pm17,2$ минут. При проведении сравнительного анализа не было выявлено достоверного влияния продолжительности циркуляторного ареста на частоту летального исхода ($p>0,05$).

В зависимости от тяжести оперативного вмешательства по шкале Аристотель все операции были распределены по 4 категориям. 52,7% операций относилось к 4-ой категории сложности. Оперативные вмешательства 3-ей категории сложности составили 24,5% -16случаев, 2-ая категория сложности отмечалась у 21% пациентов. Распределение оперативных вмешательств в зависимости от категории сложности по шкале Аристотель представлено на рисунке 8.

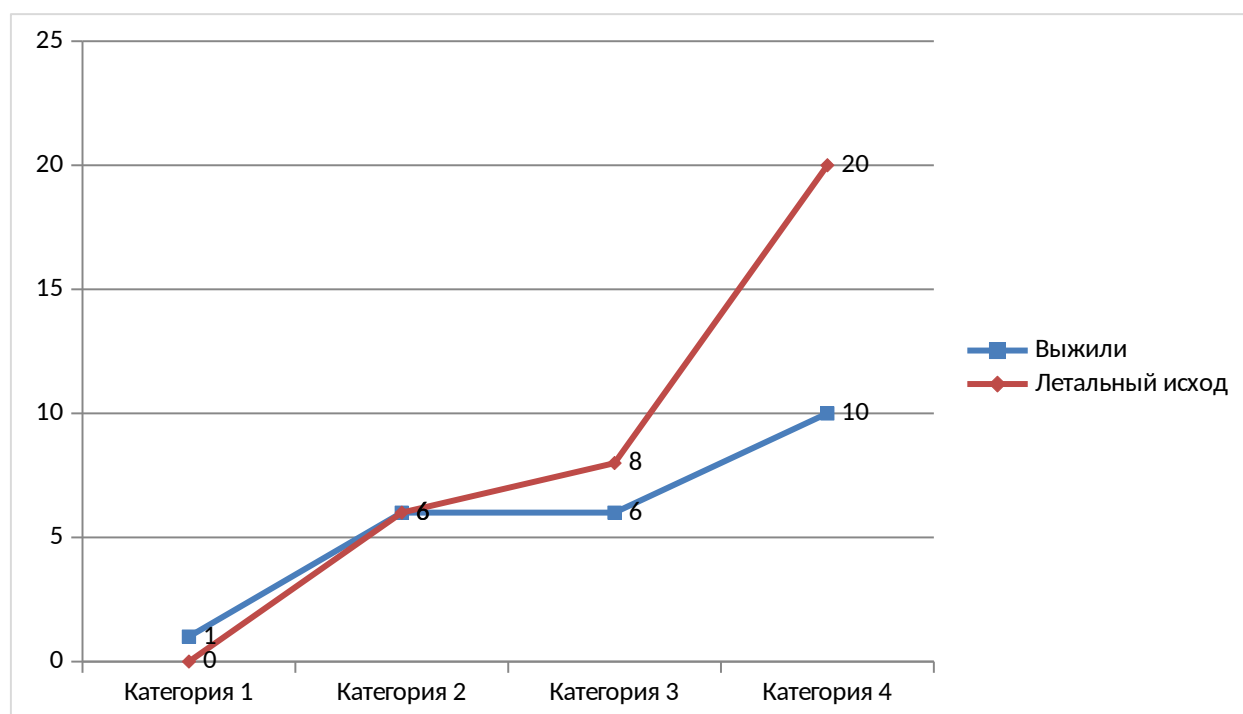


Рисунок 8 – Распределение пациентов по категории сложности оперативного вмешательства (шкала Аристотель)

Во многих странах методика ЭКМО включена в алгоритм реанимационных мероприятий, однако данные о результатах и отдаленных

последствиях остаются противоречивыми. Поэтому, мы решили более детально проанализировать наш опыт имплантации ЭКМО при неэффективной СЛР - 18 случаев. Прогрессирование СН с развитием остановки сердца у данной группы пациентов возникало в ближайшем послеоперационном периоде. Характеристика пациентов, перенесших СЛР представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика, пациентов перенесших СЛР

	I группа (n=8)	II группа (n=10)
Возраст (мес.)	6,8±4,4	4,8±3,13
Вес (кг)	5,35±1,4	9,68±7,11
Пол, мужской (n,%)	1	8**
женский (n,%)	7	2
ВПС с унiventрикулярной гемодинамикой	0	1
Продолжительность СЛР (минут)	40,12±7,8	52,5±19,9
Уровень лактата крови на момент имплантации (ммоль/л)	7,9±2,5	20,4±4,2**
Продолжительность ЭКМО (дни)	7,8±3,5	6±2,6
**p<0,01		

Пациенты, которым ЭКМО имплантировалось на фоне СЛР, не различались по возрасту и весу. По половой структуре во II группе преобладали пациенты мужского пола (p<0,01). В 67% случаев пациенты имели бивентрикулярные ВПС. Пороки с унiventрикулярной гемодинамикой составили 33% случаев. Средняя продолжительность СЛР до имплантации и начала ЭКМО в I группе составила 40,12±7,8 минут, во II группе данный показатель составил 52,5±19,9 минуты. Не обнаружено различий между группами по продолжительности реанимационных мероприятий до начала механической поддержки кровообращения (p>0,05).

Продолжительность ЭКМО у пациентов после ЭСЛР в I группе составила 6±2,6 дней, во II группе - 7,8±3,5 дней(p>0,05).

Уровень лактата крови на момент имплантации ЭКМО во время СЛР в I группе определялся на уровне 7,9±2,5 ммоль/л, во II группе - 20,4±4,2 ммоль/л. При сравнении средних величин в обеих группах выявлены достоверные различий по уровню лактата крови на момент имплантации (p<0,05), в группе с летальным исходом данный показатель был значительно выше, что свидетельствовало о большей тяжести острой сердечной недостаточности.

Таким образом, в нашем исследовании на исход применения ЭКМО в составе реанимационных мероприятий оказывал значимое влияние только уровень лактата крови на момент имплантации ЭКМО. По данным отдельных

зарубежных исследователей время СРЛ до имплантации ЭКМО является неблагоприятным прогностическим фактором [42]. В нашей работе этот показатель не оказал значимого влияния на эффективность процедуры.

Согласно данным мировой литературы, еще одним предиктором летальности является длительность механической поддержки кровообращения. В нашем исследовании средняя продолжительность ЭКМО в I группе составила $6,43 \pm 3,69$ дней, во II группе $9,2 \pm 4,62$ дней. Во II группе продолжительность экстракорпоральной поддержки была достоверно больше ($p < 0,05$).

За время проведения исследования нами получен опыт пролонгированной ЭКМО-поддержки свыше 24 дней у 3-х пациентов. Мы хотели бы представить их в качестве клинических случаев ввиду редкости применения ЭКМО в течение столь длительного периода, в том числе и в ведущих мировых центрах. Характеристика пациентов представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика пациентов, находившихся на пролонгированном ЭКМО

Номер наблюдения	1	2	3
Характеристика			
Возраст (мес.)	204	1,5	96
Вес (кг)	40	4	28
Диагноз	ДОС от ПЖ	СГЛС. ТАДЛВ	Стеноз АК
Вид оперативной коррекции	Радикальная	Паллиативная	Радикальная
Время ИК	148	302	373
Время пережатия аорты	57	103	123
Причина имплантации	Неотлучение от ИК	Неотлучение от ИК	Неотлучение от ИК
Продолжительность ЭКМО (дни)	30	25	60
Замена оксигенатора	1	0	3
Наличие кровотечения	+	+	+
Наличие ОПП	+	+	+
Результаты бактериологических исследований	Pseudomonas aeruginosa; Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans

Клинический случай №1

Пациентка Т., возраст на момент имплантации 17 лет, вес 40 кг. По данным обследования выявлен ВПС, ДОС от ПЖ, легочная гипертензия.

Сократительная функция сердца не нарушена, ФВ 66%. Ранее от оперативного лечения родители девочки отказывались. Выполнена радикальная коррекция порока в условиях ИК. Продолжительность ИК составила 148 мин., продолжительность пережатия аорты 57 мин. Во время отлучения от ИК отмечается нестабильность гемодинамики со склонностью к гипотонии до 60/32 мм.рт.ст., не смотря на высокие дозы кардиотонических препаратов – ВИИ 9,5. Уровень лактата крови 8,8 ммоль/л. Сократимость ЛЖ снижена, ФВ 30%. Было принято решение об имплантации ЭКМО. Произведено подключение аппарата ЭКМО по стандартной методике. Начато ЭКМО с объемной скоростью перфузии 2,5 л/мин. Отмечается стабилизация гемодинамики после начала механической поддержки кровообращения. Наложена пролонгированная стернотомия, пациентка переведена в отделение реанимации. Сократительная способность миокарда ЛЖ по данным ЭХОКГ снижена, ФВ 42%. Пациентка находится на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме нормовентиляции. Диурез на фоне стимуляции адекватный водной нагрузке. Кровопотеря за первые сутки составила 1100 мл, подключен аппарат «Cell Saver» с целью сбора крови и проведения аутогемотрансфузии. Выполнена ревизия грудной клетки, отмечается диффузная кровоточивость тканей на фоне системной гепаринизации. На 6 сутки после операции выполнена эксплантация ЭКМО, однако в динамике отмечается нарастание симптомов СН, признаки легочного гипертензионного криза. Выполнена повторная имплантация ЭКМО через 6 часов после отлучения. Продолжена механическая поддержка кровообращения, объемная скорость перфузии – 3л/мин. Средний показатель АСТ на протяжении ЭКМО – 160 секунд. Проводилась коррекция гемостаза в зависимости от показателей коагулограммы и числа тромбоцитов.

На 10 сутки после операции наложена трахеостома в связи с необходимостью в длительной ИВЛ.

На 12 сутки после операции диагностирована двухсторонняя застойная пневмония, диффузный гнойный эндобронхит. При культуральном исследовании в посевах мокроты выявлен возбудитель – *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Проводилась антибактериальная терапия, согласно результатов чувствительности микрофлоры.

В динамике состояние пациентки с улучшением, гемодинамика стабильная на фоне минимальной ЭКМО-поддержки и доз кардиотонических препаратов – добутамин 5 мкг/кг/мин. Не выявлено каких-либо неврологических расстройств. Явления пневмонии, эндобронхита на фоне проводимой терапии с положительной динамикой. На 30 сутки после операции выполнено успешное отлучение пациентки от ЭКМО. На 37 сутки после операции пациентка активизирована, переведена на самостоятельное дыхание, в кардиотонической поддержке не нуждается. Пациентка переведена из ОАРИТ в профильное отделение на 41 сутки после операции. После динамического наблюдения в течение 9 дней пациентка выписана по

месту жительства. На момент выписки состояние относительно удовлетворительное, сократимость ЛЖ умеренно снижена, ФВ 52%.

Таким образом, имеет место благоприятный исход несмотря на наличие таких отрицательных факторов как, длительность механической поддержки, массивное кровотечение и повторная имплантация ЭКМО по тем же показаниям с коротким интервалом между вмешательствами.

Клинический случай №2

Пациентка О., возраст на момент имплантации ЭКМО 1,5 месяца, вес 3 кг. ВПС у ребенка диагностирован в возрасте 1 месяца. В экстренном порядке госпитализирована в ОАРИТ АО ННҚ. При обследовании выставлен диагноз: ВПС. СГЛС. ТАДЛВ. По жизненным показаниям выполнена операция Норвуд I в модификации модифицированного системно-легочного анастомоза по Блэлок-Тауссиг в условиях ИК. Продолжительность ИК составила 302 минуты, пережатия аорты – 102 минуты. При отлучении от ИК отмечается нестабильность гемодинамики со склонностью к гипотонии. ВИИ на момент имплантации ЭКМО составил 25. По данным ЭхоКг сократимость единственного желудочка снижена, ФВ 20%. Уровень лактата крови 18 ммоль/л. Принято решение об имплантации ЭКМО. После подключения аппарата ЭКМО начата механическая поддержка с объемной скоростью перфузии 340мл/мин. Наложена пролонгированная стернотомия. Кровопотеря в первые сутки составила 355 мл. Произведена ревизия грудной клетки, отмечается диффузная кровоточивость тканей на фоне системной гепаринизации. Средний показатель АСТ на протяжении ЭКМО – 214 секунд. Проводилась коррекция гемостаза в зависимости от показателей коагулограммы и числа тромбоцитов.

В первые сутки после операции развилось ОПП – анурия в течение 9 часов, был начат перитонеальный диализ. На 2 сутки после операции отмечено восстановление экскреторной функции почек, диурез на фоне стимуляции адекватный.

В динамике состояние пациентки оставалось тяжелым на фоне ЭКМО-поддержки, высоких доз кардиотонических препаратов – ВИИ 12. Сократимость единственного желудочка осталась низкой, ФВ 28-30%. Рентгенологически диагностирована двухсторонняя пневмония. По результатам бактериологического исследования выявлен возбудитель – *Pseudomonas aeruginosa* из зева, *Enterobacter aerogenes* из трахеального смыва. Проводилась антибактериальная терапия согласно результатам чувствительности возбудителя.

Состояние пациентки, несмотря на проводимую терапию, ЭКМО-поддержку, с постепенным ухудшением. На 25 сутки отмечена склонность к гипотонии, брадикардии на фоне проводимого ЭКМО, максимальных доз кардиотонических препаратов, с последующим переходом в асистолию.

Сочетание неблагоприятных факторов таких, как унивентрикулярный ВПС, высокий уровень лактата крови на момент имплантации ЭКМО,

кровотечение в послеоперационном периоде и продолжительность экстракорпоральной поддержки явились причиной летального исхода у данного пациента.

Клинический случай №3

Пациентка Н., на момент имплантации возраст 10 лет, вес 28кг. ВПС диагностирован с рождения, наблюдалась у кардиолога по месту жительства с диагнозом: ВПС. Субаортальная мембрана. В возрасте 7 лет выполнена операция – резекция субаортальной мембраны. В динамике отмечается нарастание градиента давления в выходном отделе ЛЖ. При обследовании диагностирован комбинированный стеноз аортального клапана. Пациентка в плановом порядке взята на операцию, выполнена расширяющая пластика корня аорты, протезирование аортального клапана механическим протезом. Восстановление сердечной деятельности через атриовентрикулярную блокаду, по данным ЧпЭхоКг отмечено резкое снижение сократительной способности ЛЖ, ФВ 25%. Выполнена реперфузия миокарда – без эффекта. Была заподозрена обструкция устья левой коронарной артерии (ЛКА), произведено маммарно-коронарное шунтирование. По данным ЭКГ – инфаркт передне-боковой стенки ЛЖ, КФК-МВ 1424 U/L, тропонин I более 25000 мкг/л.

В связи со снижением сократительной способности миокарда ЛЖ до критического уровня принято решение об имплантации ЭКМО. Подключение аппарата ЭКМО производилось по стандартной методике. Начато ЭКМО с объемной скоростью перфузии 2,0 л/мин. Наложена пролонгированная стернотомия. Кровопотеря в первые сутки составила 478 мл. Средний показатель АСТ на протяжении ЭКМО составил 202 секунды. Проводилась коррекция гемостаза в зависимости от показателей коагулограммы и числа тромбоцитов.

12 сутки ЭКМО-поддержки: в связи с явлениями ОПП (уровень мочевины 73 мг/дл, креатинин 0,7 мг/дл, диурез снижен менее 0,5 мл/кг/ч) была начата заместительная почечная терапия.

В динамике отмечалось снижение уровня КФК-МВ до 84,5 U/L, тропонин I до 2000 мкг/л. Сократимость ЛЖ снижена, ФВ 35%.

14 сутки ЭКМО-поддержки: после относительной стабилизации состояния, выполнена коронарография, по данным которого все сегменты ЛКА были проходимы, маммарно-коронарный шунт функционировал.

Состояние пациентки оставалось крайне тяжелым. Пациентка находилась в сознании. Не было выявлено признаков поражения ЦНС. Гемодинамика поддерживалась ЭКМО, инфузией кардиотонических препаратов – ВИИ 29. При снижении объемной скорости перфузии отмечалась склонность к гипотонии до 40 мм.рт.ст. В связи с этим не было возможности отлучить пациентку от ЭКМО. Проводилась ИВЛ в режиме нормовентиляции. Выделительная функция почек оставалась нарушенной –

уровень мочевины 150 мг/дл, креатинина 0,74 мг/дл, диурез 0,5-0,6 мл/кг/ч. Проводилась заместительная почечная терапия.

На 19 сутки ЭКМО-поддержки получены результаты исследования крови на стерильность, обнаружен *Candida albicans*. Выставлен диагноз: грибкового сепсиса. Назначена противогрибковая терапия согласно результатам чувствительности к препаратам. Состояние пациентки в динамике оставалось крайне тяжелым.

В связи с истощением резерва оксигенатора, решением консилиума на 30 сутки после операции произведена его замена с целью пролонгирования ЭКМО. Общее состояние пациентки без динамики. Пациентка находилась в сознании. Признаков поражения ЦНС не обнаружено. Гемодинамика поддерживалась ЭКМО, ВИИ 15. Попытки отлучения от ЭКМО оказались безуспешны. Проводилась ИВЛ в режиме нормовентиляции. Пациентка нуждалась в заместительной почечной терапии.

60 сутки ЭКМО-поддержки: в динамике состояние пациентки с постепенным ухудшением несмотря на проводимую терапию. На фоне проводимого ЭКМО, ВИИ 18 отмечена склонность к гипотонии до 40 мм.рт.ст., брадикардия до 42 ударов в минуту, с последующим переходом в асистолию.

Таким образом, в 2-х случаях из 3-х пролонгированной поддержки мы получили негативный опыт, у этих пациентов одним из факторов танатогенеза явилось развитие острого почечного повреждения.

Длительная ЭКМО-поддержка при СН является крайне редким явлением. С увеличением продолжительности ЭКМО возрастает риск развития осложнений и риск летального исхода. По данным литературы, продолжительность ЭКМО более 168 часов (7дней) оказывает негативное влияние на госпитальную выживаемость, а при пролонгировании ЭКМО более 28 дней выживаемость составляет всего 27% [9, 26]. Однако прекращение механической поддержки кровообращения при длительном безуспешном ЭКМО является, безусловно, тяжелой морально-этической проблемой. Желание бороться до конца за жизнь пациента и нежелание брать на себя столь тяжелую моральную ответственность, зачастую подталкивает врача продолжать неэффективную ЭКМО-поддержку, ведь всегда остается хотя бы маленький шанс на выздоровление пациента. Данный вопрос является актуальным для всех клиник, применяющих ЭКМО, и на сегодняшний день не находит однозначного ответа на вопрос «когда следует прекратить ЭКМО-поддержку при ее неэффективности». Этот постулат подтвержден в том числе, и нашим опытом, учитывая наличие 1-го успешного исхода.

3.1.1 Выживаемость

В нашем исследовании 38 пациентов (66,7%) были успешно отлучены от экстракорпоральной поддержки кровообращения, однако в 26,3% случаев в

позднем периоде после отлучения наступил летальный исход в следствие прогрессирования СН (рисунок 9).

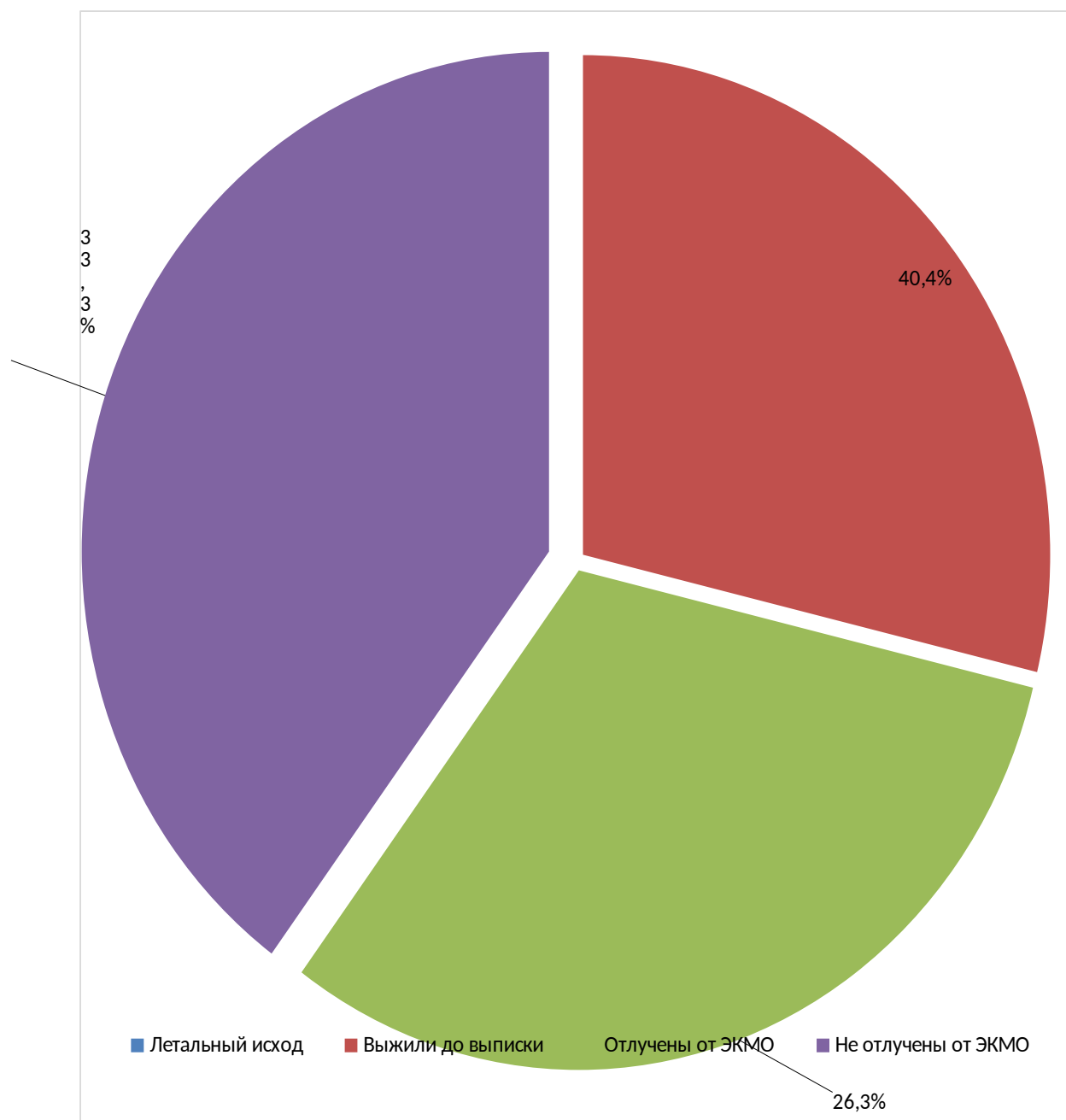


Рисунок 9 - Структура исходов ЭКМО

Нами проведен анализ функции дожития детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО по методу Каплан-Майер. 30-дневная выживаемость (Рисунок 10) составила 52,6% (95% ДИ).

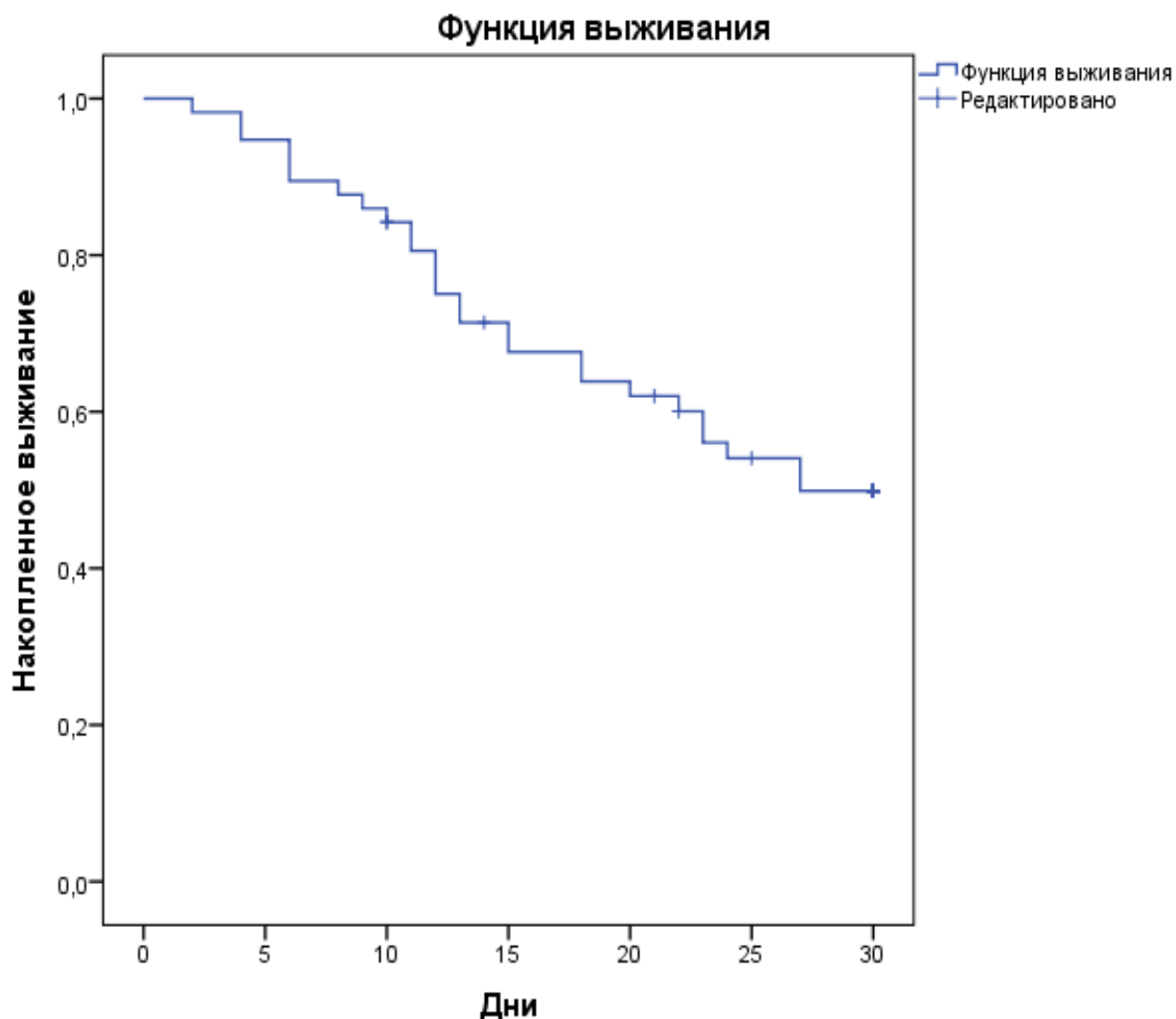


Рисунок 10 - 30-дневная выживаемость детей после ЭКМО

При проведении анализа функции дожития в 30-дневный период у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО в зависимости от показаний выявлено, что выживаемость пациентов перенесших ЭСЛР составляет 66,7%, в то время как выживаемость пациентов, которым ЭКМО имплантировалось интраоперационно по поводу синдрома низкого сердечного выброса составила 46,2% (Рисунок 11). Однако при проведении непараметрического анализа – критерий согласия Пирсона, не выявлено достоверной разницы в выживаемости пациентов в зависимости от показаний к имплантации ЭКМО ($p > 0,05$).

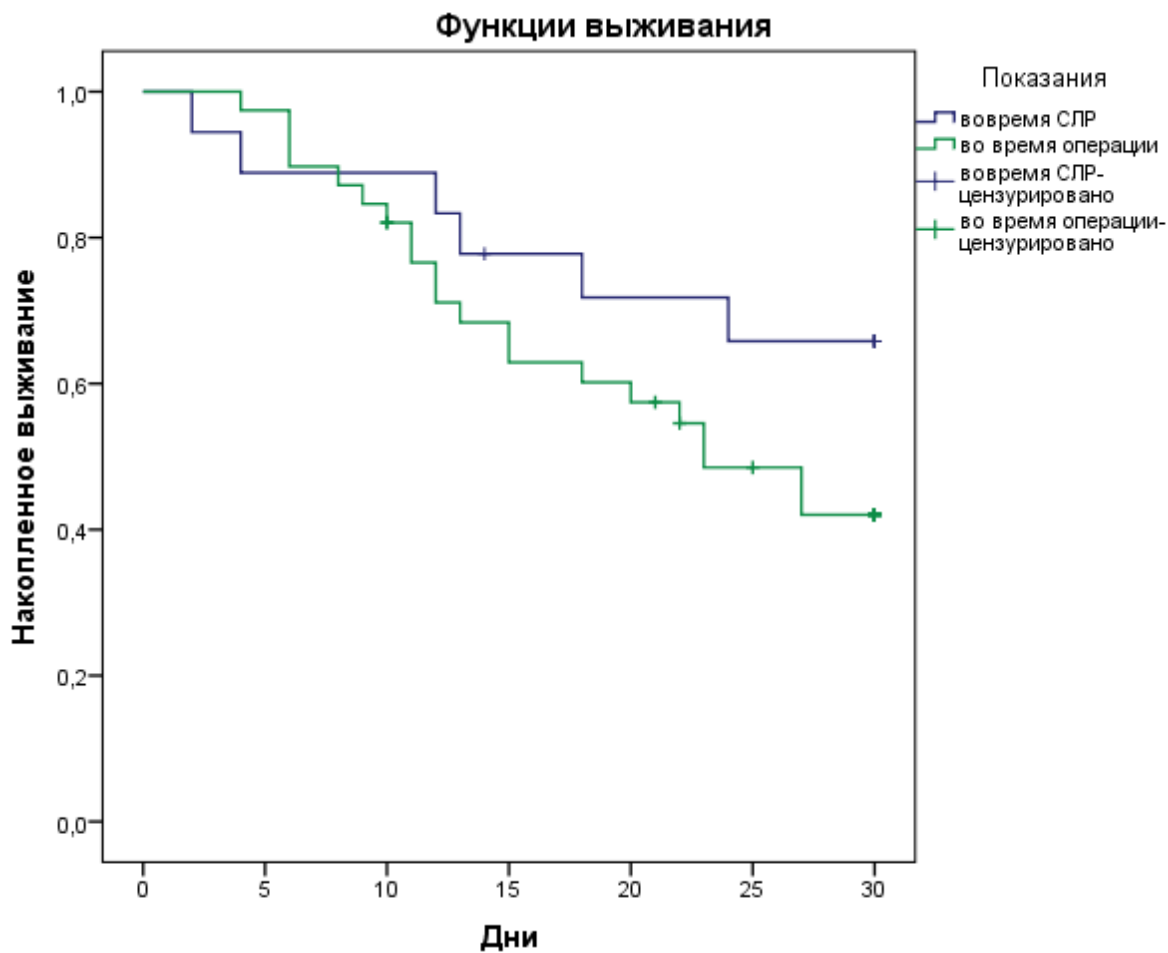


Рисунок 11 – 30-дневная выживаемость в зависимости от показаний для имплантации ЭКМО

При кумулятивной выживаемости в 30-дневный период 52,6%, выживаемость пациентов с ВПС после оперативных вмешательств 2 категории составляет 66,7%, после операций 3 категории сложности – 57,1% и после оперативных вмешательств 4 категории сложности – 43,3% случаев. Данные сравнения функции дожития детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО в зависимости от категории сложности оперативного вмешательства приведены на рисунке 12. Как и ожидалось, с увеличением сложности оперативного вмешательства повышается риск развития неблагоприятного исхода. Это обусловлено тем, что большинство операций 4 категории сложности были выполнены пациентам со сложными критическими ВПС в период новорожденности.

В позднем послеоперационном периоде, в срок более 30 дней, отмечалось 7 случаев летальных исходов. Выживаемость до момента выписки составила 40,4%. При этом выживаемость пациентов после СЛР с применением ЭКМО составила 44,4%. Данный показатель незначительно ниже мировой тенденции.

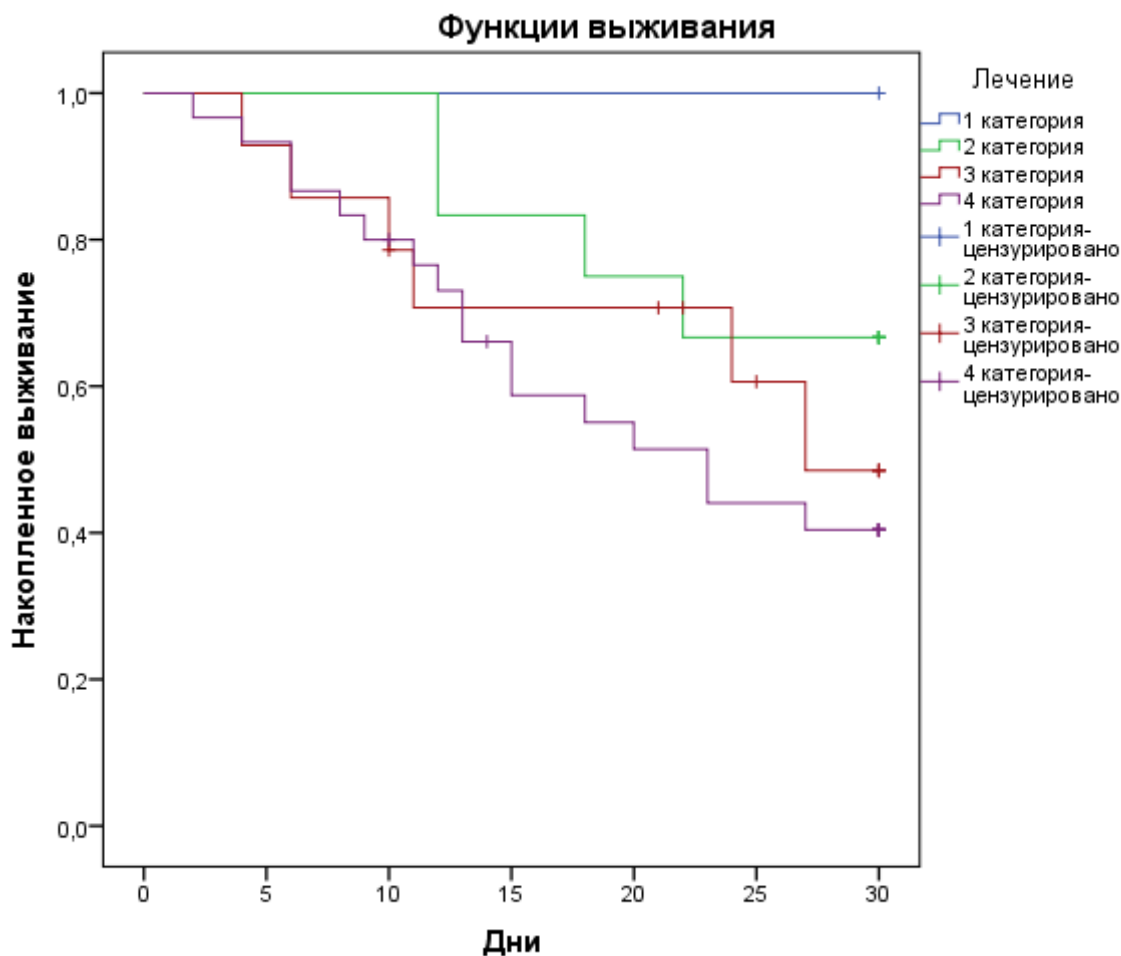


Рисунок 12 – 30-дневная выживаемость в зависимости от категории сложности оперативного вмешательства

3.1.2 Осложнения во время ЭКМО

Осложнения во время проведения экстракорпоральной поддержки развиваются в большом проценте случаев, представляют собой гетерогенную группу событий, оказывающих в той или иной степени влияние на исход данной процедуры. Частота и характер осложнений представлены на рисунке 13.

Среди осложнений наибольший процент составили кровотечения – 84%. Чаще всего имело место хирургическое кровотечение. В I группе кровотечение отмечалось в 14 (24,5%) случаях, во II группе данное осложнение имело место во всех 34 случаях ($p < 0,01$).

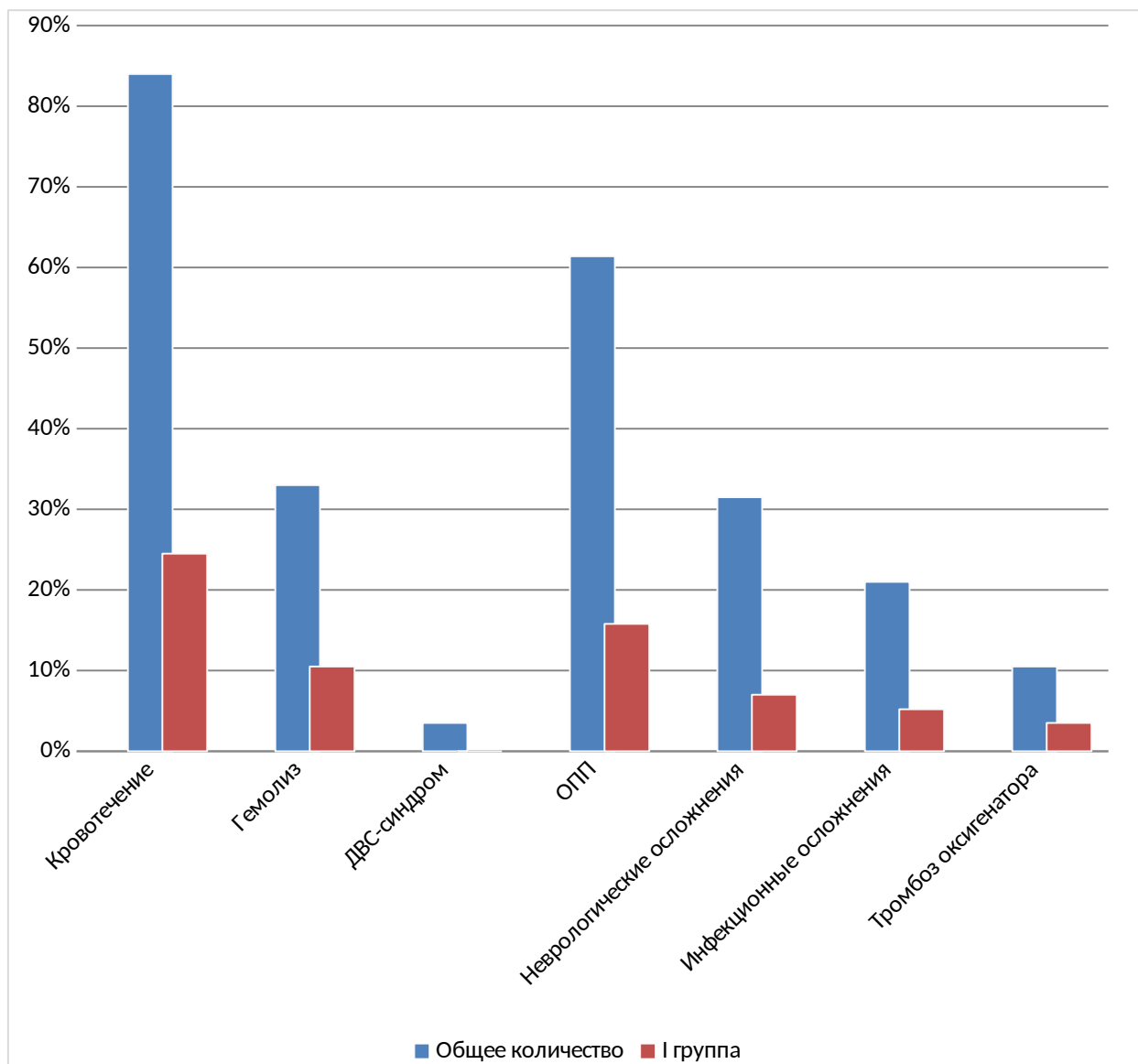


Рисунок 13 – Осложнения во время процедуры ЭКМО

У 2 пациентов отмечалось развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Частота геморрагических осложнений связана с обширностью раневой поверхности и проведением системной гепаринизации на протяжении всего периода экстракорпоральной поддержки кровообращения, развитием коагулопатии потребления и гепарин-индуцированной тромбоцитопении. По данным литературы риск развития кровотечения ниже при применении периферической канюляции для ЭКМО [9].

Всем пациентам на дооперационном этапе проводилось определение показателей коагуляционного гемостаза. Данные приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели коагуляционного гемостаза в дооперационном периоде

Показатель	I группа	II группа
Протромбиновое время (сек.)	15,2±0,9	17,8±3,2
МНО	1,17±0,08	1,49±0,24
АЧТВ (сек)	44,4±4,8	52,7±13,1
Фибриноген (г/л)	2,41±0,37	2,27±0,33

При проведении сравнительного анализа средних величин в обеих группах не выявлено достоверных различий по уровню протромбинового времени ПВ, международного нормализованного отношения (МНО), АЧТВ, или уровню фибриногена в дооперационном периоде ($p > 0,05$).

После имплантации ЭКМО, в связи с необходимостью в проведении системной гепаринизации, постоянно проводился контроль показателей свертывающей системы крови. Определение АСТ проводилось каждый час, в зависимости этого показателя производилась коррекция дозы гепарина. Целевое значение АСТ поддерживалось на уровне 160-220 секунд. Показатели АЧТВ и АТШ определялись каждые 6-8 часов. При выявлении низкого уровня АТШ проводилась коррекция – трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП). Одни раз в сутки определялся уровень тромбоцитов крови, при снижении данного показателя менее $100 \times 10^9/\text{л}$ проводилась трансфузия тромбоконцентрата. Показатели гемостаза и дозы гепарина во время процедуры ЭКМО приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Доза гепарина и показатели гемостаза во время проведения ЭКМО

Показатель	I группа	II группа
Доза гепарина (Ед/кг/ч)	12,7±2,9	13,4±2,5
АСТ (сек.)	185,5±7,9	185,6±6,1
АЧТВ (сек.)	63,5±6,5	62,3±3,5
АТ III (%)	74,1±7,8	69±5,9
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	176,4±50	107,8±26,3*
* $p < 0,05$		

Средняя доза гепарина в I группе составила $12,7 \pm 2,9$ Ед/кг/ч, во II группе - $13,4 \pm 2,5$ Ед/кг/ч. При сравнении двух групп не выявлено различий по уровню АСТ, АЧТВ и АТЗ ($p > 0,05$). Имелось достоверное различие между группами по количеству тромбоцитов крови. В I группе данный показатель был выше и составил $176,4 \pm 50 \times 10^9/\text{л}$, в то время как во II группе он был на уровне $107,8 \pm 26,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Это событие, возможно, являлось причиной

нарушения первичного гемостаза и более высокого уровня кровотечения во II группе.

В 19 случаях отмечалось возникновение гемолиза различной степени тяжести. В I группе развитие гемолиза отмечено у 6 пациентов (10,5%), во II группе гемолиз выявлен у 13 (22,8%) пациентов ($p > 0,05$). Факторами, способствующими развитию гемолиза во время ЭКМО являются травма форменных элементов крови при контакте с помпой, а также возникновение избыточного негативного давления на приточной (венозной) канюле и развитием эффекта кавитации.

Истощение ресурса оксигенатора ЭКМО имело место в 10,5% случаев, что потребовало его замены.

Острое почечное повреждение (ОПП) в послеоперационном периоде развилось у 35 пациентов, что составило 61,4%. По данным литературы данное осложнение является одним из наиболее частых и возникает у 60-61% детей, подвергшихся ЭКМО, оказывая существенное влияние на выживаемость пациентов [64-66].

В I группе возникновение ОПП отмечено в 15,8%, во II группе ОПП развилось у 26 (45,6%) пациентов ($p < 0,01$). Уровень СКФ в I группе составил $61,65 \pm 12,05$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, во II группе показатель СКФ был значительно ниже нормы – $26,91 \pm 8,19$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p < 0,01$). Всем детям с данным осложнением проводился перитонеальный диализ. В 4 случаях потребовалось дополнительное применение гемофильтрации.

Неврологические осложнения различного характера выявлены в 18(31,5%) случаях. Характеристика неврологических осложнений представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Неврологические осложнения, возникшие во время ЭКМО

Вид осложнения	Общее количество (n=, %)	Среди выживших (n=, %)
Внутричерепное кровоизлияние	5 (8,8%)	1 (1,8%)
Внутри мозговое кровоизлияние	1 (1,8%)	1 (1,8%)
ОНМК по ишемическому типу	6 (10,5%)	1 (1,8%)
Судороги	4 (7%)	1 (1,8%)
Аноксическое поражение ЦНС	1 (1,8%)	0
Смерть мозга	1 (1,8%)	0

Средний возраст пациентов, имевших неврологические осложнения, составил $4,74 \pm 3,3$ мес.

Данное осложнение имело место в 4 (7%) случаях в I группе и в 14 (24,5%) случаях во II группе ($p>0,05$).

Наиболее часто встречалось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу – 10,5%. В 8,8% возникли внутримозговые кровоизлияния. У 4 пациентов зарегистрирован эпилептиформный синдром.

Надо отметить, что в дооперационном периоде при проведении НСГ, у 3 пациентов выявлены признаки внутримозговой гипертензии, в 1 случае гипоксические изменения вещества головного мозга и в 1 случае – внутримозговое кровоизлияние теменной области. К сожалению не всем пациентам в дооперационном периоде проводилось исследование ЦНС, поэтому судить об истинной природе неврологических осложнений не представляется возможным. По данным литературы наличие ВПС у детей ассоциировано с высоким преобладанием поражений ЦНС и значительным риском предоперационных нарушений нервно-психического развития. Процентное соотношение данных нарушений зависит от типа ВПС и может варьировать от 34% при ГМС, до 49% при наличии СГЛС (76).

У 12 пациентов во время процедуры ЭКМО отмечено возникновение инфекционных осложнений. В основной массе положительные результаты бактериологических исследований были получены из верхних дыхательных путей, в 1 случае положительный результат получен из раневого отделяемого. У 2 пациентов развилось септическое состояние, которое в совокупности с основным заболеванием привело к возникновению летального исхода. В I группе положительные результаты бактериологических исследований выявлены в 3 случаях, во II группе – в 9 случаях ($p>0,05$).

3.2 Предикторы неблагоприятного исхода процедуры ЭКМО

Учитывая инвазивность и сложность проведения процедуры ЭКМО - риск развития неблагоприятного исхода очень высок. Выявление факторов, оказывающих влияние на эффективность механической поддержки кровообращения является залогом успешного применения данной технологии.

В литературе можно найти немало публикаций, посвященных выявлению предикторов неблагоприятного исхода во время ЭКМО. Наиболее частыми причинами, ухудшающими прогноз, являются применение ЭКМО на фоне реанимационных мероприятий, продолжительность механической поддержки, повторное применение ЭКМО, наличие кровотечения, неврологических осложнений и развитие ОПП [9, 24, 28, 53, 62, 71, 77].

Мы постарались проанализировать факторы, оказавшие влияние на исход ЭКМО в нашем исследовании.

Учитывая гетерогенность пороков, при которых применялось ЭКМО, нет смысла разделять их на отдельные нозологии. Все ВПС были разделены на пороки с уни- и бивентрикулярной гемодинамикой. Пациентов с унивентрикулярной гемодинамикой в нашем исследовании было 15 (26,3%), выжил до выписки только один пациент. При проведении

непараметрического анализа данный фактор оказывал достоверно высокое влияние на вероятность летального исхода ($p < 0,01$). Влияние унiventрикулярной гемодинамики на прогноз экстракорпоральной поддержки кровообращения не однозначен и в литературе можно найти сообщения, относящие данную категорию ВПС к предикторам неблагоприятного исхода [9]. Также имеются публикации, показывающие хорошую выживаемость у детей с унiventрикулярными ВПС после ЭКМО. По данным Alsoufi (2014) выживаемость данной группы детей составляет 32% [78].

Тип оперативного вмешательства, радикальный или паллиативный, не оказывал влияния на смертность после процедуры ЭКМО ($p > 0,05$). При проведении непараметрического анализа выявлено, что оперативные вмешательства 4 категории сложности, несмотря на больший их удельный вес, не оказали достоверного влияния на частоту летального исхода ($p > 0,05$). Оперативные вмешательства 3 категории сложности оказались предиктором неблагоприятного исхода ($p = 0,05$). Нами была предпринята попытка установить причину влияния оперативных вмешательств 3 категории на частоту летального исхода. Было выявлено, что в большинстве случаев пациенты, которым выполнялись вмешательства 3 категории сложности по шкале Аристотель, имели ВПС сопровождающиеся легочной гипертензией. В 71% случаев имела место прекапиллярная легочная гипертензия, возникшая на фоне АВСД и АДЛВ, АЛА, являющаяся итогом шунтирования крови «слева-направо». Остальные 29% пациентов имели пороки, сопровождающиеся систолической/диастолической перегрузкой левого желудочка и развитием посткапиллярной гипертензии малого круга кровообращения, такие как перерыв дуги аорты, недостаточность митрального клапана клапанов. У пациентов с этой категорией ВПС, помимо легочной гипертензии имеется, еще ряд факторов, увеличивающих вероятность развития сердечно-сосудистой недостаточности в периоперационном периоде. При ВПС с обструкцией кровотоку в левых отделах, левый желудочек длительно функционирует в условиях перегрузки давлением, и соответственно исходно компроментирован. У пациентов с наличием лево-правых шунтов правый и левый желудочки функционируют в условиях перегрузки и объемом и давлением, что так же отрицательно сказывается на сократительной способности миокарда и повышает риск развития СН.

Уровень лактата крови на момент имплантации ЭКМО в I группе составил $11,26 \pm 2,78$ ммоль/л, во II группе $15,99 \pm 2,64$ ммоль/л. Во II группе уровень лактата крови был достоверно выше ($p < 0,01$). Прогностическое значение уровня лактата крови на исход процедуры подтверждается данными литературы, однако нет единого мнения по поводу критического уровня и показатель варьирует от 12 до 20 ммоль/л. Большинство пациентов в нашем исследовании, у которых применение ЭКМО оказалось неэффективным, имели уровень лактата крови на момент имплантации более 15 ммоль/л.

Все пациенты нуждались в инотропной поддержке в периоперационном периоде. Количество и дозы вазоактивных и инотропных препаратов подбирались индивидуально в зависимости от выраженности симптомов СН. ВИИ на момент имплантации ЭКМО в I группе составил $32,97 \pm 8,72$, во II группе $31,45 \pm 8,4$. Не выявлено различий по показателю инотропной поддержки между группами ($p > 0,05$).

Несмотря на указание в литературы, что имплантация ЭКМО на фоне безуспешных СЛР является одним из факторов, неблагоприятно влияющих на исход процедуры, в нашем исследовании применение ЭКМО на фоне реанимационных мероприятий не оказало достоверного влияния на частоту летального исхода ($p > 0,05$).

Значительное влияние, как и ожидалось, имела продолжительность ЭКМО. В I группе данный показатель составил $6,43 \pm 2,5$ дней, во II группе – $9,2 \pm 3,5$ дней ($p < 0,05$). В первую очередь, это связано с увеличением частоты осложнений, возникающих во время длительной ЭКМО-поддержки.

Среди осложнений, оказавших влияние на прогноз ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС, большое влияние на частоту летального исхода имело развитие кровотечения во время механической поддержки кровообращения ($p < 0,01$). Также достоверно значимым фактором, влияющим на частоту летальных случаев, оказалось развитие ОПП ($p < 0,01$). Развитие неврологических осложнений, в нашем исследовании, не являлось предиктором неблагоприятного исхода ($p > 0,05$). Однако возникновение данной группы осложнений привело к увеличению срока нахождения в ДООРИТ и, соответственно длительности госпитализации. Продолжительность госпитализации у пациентов с неврологическими осложнениями составила $58,3 \pm 10,3$ дней, у пациентов, не имевших неврологических осложнений - $36,49 \pm 10,6$ ($p < 0,01$).

Учитывая исходную тяжесть состояния детей после хирургической коррекции ВПС, нуждающихся во временной поддержке кровообращения, сложность проведения процедуры ЭКМО и экономические затраты связанные с ней, представляет интерес разработка прогностических критериев, с помощью которых можно было бы оценить вероятность благоприятного/неблагоприятного исхода у данной группы пациентов.

На основании проведенного анализа факторов риска, оказывающих влияние на прогноз процедуры ЭКМО у детей после хирургической коррекции ВПС, нами предпринята попытка разработать таблицу прогнозирования летального исхода. Математический расчет прогностических коэффициентов осуществлялся с применением вероятностного метода Байеса (таблица 14).

Таблица 14 – Прогнозирование вероятности летального исхода

Прогностический признак	Прогностический коэффициент
Кровопотеря в первые сутки: < 300 мл > 300 мл	-1,7 +3
ОПП: Нет Есть	-4 +2,8
Лактат на момент имплантации ЭКМО: < 15 ммоль/л > 15 ммоль/л	-2 +3
Унивентрикулярный ВПС: Нет Да	-2 +10
Категория сложности: 2 категория 3 категория 4 категория	-2 +0,4 +1
Продолжительность ЭКМО: < 8 дней > 8 дней	-1 +3

Работа с таблицей строится следующим образом: у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО определяют наличие тех или иных прогностических признаков. Производится суммирование их прогностических коэффициентов. Достигнутое пороговое значение с положительным знаком +12,7 свидетельствует о высокой вероятности летального исхода, тогда как пороговая сумма с отрицательным знаком -12,7 свидетельствует о низком риске развития летального исхода.

После апробации планируется внедрение данных прогностических критериев в клиническую практику.

Таким образом можно сделать заключение, что основными прогностическими критериями неблагоприятного исхода у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО, в нашем исследовании, являются:

- кровопотеря в первые сутки после имплантации ЭКМО более 300 мл;
- развитие ОПП;
- уровень лактата крови на момент имплантации более 15 ммоль/л;
- наличие порока с унивентрикулярной гемодинамикой;

- 3 и 4 категория сложности оперативного вмешательства по шкале Аристотель;
- продолжительность экстракорпоральной поддержки более 8 дней.

3.3 Выживаемость и клинический статус в отдаленном послеоперационном периоде

В отдаленном периоде после выписки отмечалось 4 летальных исхода. Выживаемость составила 73,9% - 19 пациентов. 2 пациента исключены из исследования, так как не подходили по критериям включения. Все дети, перенесшие процедуру ЭКМО, в обязательном порядке госпитализировались через 3 месяца после выписки для динамического наблюдения, оценки клинического статуса и коррекции терапии. В последующем госпитализация проводилась один раз в год, при наличии жалоб и клинических проявлений сердечной недостаточности госпитализация проводилась чаще. Минимальный срок наблюдения составил 3 месяца, максимальный срок наблюдения – 4 года.

Обследовано в отдаленном периоде 17 пациентов основной группы и 20 пациентов контрольной группы. Контрольная группа набрана искусственно из пациентов после хирургической коррекции ВПС в аналогичные сроки с целью нивелирования влияния порока сердца и операции в условиях ИК на течение послеоперационного периода. Характеристика пациентов представлена в таблице 15.

Таблица 15- Характеристика пациентов

	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=20)
Возраст (мес.)	35,83±13,2	39,15±13,7
Пол: девочки	9	10
мальчики	8	10
Функциональный класс СН по Ross:		
ФК I	6	5
ФК II	9	14
ФК III	2	1
Фракция выброса (ФВ) %	58,27±4,4%	59,35±3,95%
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	90,83±14,35	87,95±14,61

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст в основной группе составил 35,83±13,2 месяцев, в контрольной группе – 39,15±13,7 месяцев (p>0,05).

Пациенты контрольной группы были сопоставимы с основной по нозологической структуре пороков сердца (Таблица 16).

Таблица 16 – Нозологическая структура пороков

Нозология	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=20)
Тетрада Фалло	3	6
ТАДЛВ	4	6
ЧАДЛВ	1	0
ТМС	3	4
КТМС	1	1
Аорто-легочное окно	1	1
ДисплазияТК	1	1
ДМЖП	2	0
АЛА	1	1

Пациентам обеих групп проведено обследование, включающее в себя помимо стандартного перечня (ОАК, ОАМ, Б/хАК, ЭКГ, ЭхоКг), также электроэнцефалографию (ЭЭГ), магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ) и осмотр невропатолога, для определения наличия/отсутствия неврологических нарушений и их характера.

Все пациенты после хирургической коррекции ВПС на момент ЭКМО имели низкую сократимость миокарда ЛЖ, средняя ФВ составляла $24,7 \pm 3,2\%$. На фоне проводимой механической поддержки кровообращения отмечалось восстановление сократительной функции сердца, однако на момент эксплантации ЭКМО ФВ оставалась сниженной и находилась в пределах 40%. При динамическом наблюдении, на момент выписки пациентов из стационара, отмечалось дальнейшее улучшение сократимости сердца, в основной массе ФВ была нормальной или умеренно сниженной и находилась в пределах 45-60%. В 5 (22%) случаях на момент выписки отмечалось значительное снижение сократительной функции сердца и ФВ ЛЖ составляла менее 40%.

В динамике отмечается дальнейшее улучшение сократимости сердца у большей части пациентов, перенесших ЭКМО. Фракция выброса в основной группе составила $58,27 \pm 4,4\%$. В двух случаях сократительная способность сердца оставалась сниженной, ФВ ЛЖ находилась на уровне 36-45%. В контрольной группе ФВ составила $59,35 \pm 3,95\%$, снижение ФВ менее 50% отмечено в одном случае. Не было выявлено различий в сократительной функции сердца между 2 группами ($p > 0,05$).

88% пациентов основной группы клинически чувствовали себя удовлетворительно и не имели жалоб, находились в I-II функциональном классе (ФК) по Ross, 2 пациента имели симптомы СН (одышка, отставание в

физическом развитии) и относились к III ФК. В контрольной группе 95% пациентов имели ФК I-II и 1 пациент ФК III.

У 9 пациентов основной группы в послеоперационном периоде на фоне ЭКМО, было выявлено ОПП, потребовавшее применения заместительной почечной терапии. При динамическом наблюдении, у данной группы пациентов, отмечается полное восстановление почечной функции и при контрольном обследовании не выявлено нарушений со стороны экскреторной функции почек. Средний уровень СКФ в основной группе составил $90,83 \pm 14,35$ мл/мин/1,73 м². В контрольной группе данный показатель находился на уровне $87,95 \pm 14,61$ мл/мин/1,73 м² ($p > 0,05$).

Среди выживших пациентов после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО, в 4 случаях были выявлены неврологические осложнения: в одном случае имело место ОНМК по ишемическому типу, в 2 случаях выявлены геморрагические осложнения в виде внутричерепного и внутримозгового кровоизлияний. У одного пациента отмечено возникновение эпилептиформного синдрома, потребовавшего медикаментозной терапии.

Для определения наличия, либо отсутствия неврологической симптоматики было проведено обследование, включавшее в себя проведение ЭЭГ, МРТ головного мозга и консультацию невропатолога.

По данным ЭЭГ изменения биоэлектрической активности выявлены у 2 пациентов основной группы. В первом случае, у пациента с последствиями ОНМК по ишемическому типу, отмечено диффузное снижение биоэлектрической активности головного мозга по амплитудно-частотным характеристикам, с признаками задержки коркового электрогенеза. На фоне умеренных диффузных изменений зарегистрирована очаговая патологическая активность в затылочно-передне-задневисочно-теменных отведениях справа с распространением на лобные структуры и по правому полушарию с диффузным вовлечением левой лобно-затылочной области. Зарегистрирован фокус эпилептиформной активности в правой затылочной зоне.

Также у одной пациентки основной группы в ходе регистрации ЭЭГ выявлена диффузная полиморфная дизритмия в задневисочно-теменно-затылочных отведениях. Альфа-активность представлена в виде нерегулярных групп волн со средней частотой до 8 Гц со слабой модуляцией, дизритмичная с включениями острых полифазных комплексов. Бета-активность асинхронная, фрагментарная. Медленно-волновая тета и дельта-активность умеренно выражена в виде дизритмии с включениями высокоамплитудных полифазных комплексов, единичных острых волн с выраженностью в центральных и задних отделах.

У остальных пациентов основной и контрольной групп биоэлектрическая активность соответствовала возрасту, не зарегистрировано эпилептиформной пароксизмальной активности.

По данным МРТ головного мозга органические изменения выявлены у тех же пациентов. У пациента с последствиями ОНМК выявлены МРТ-

признаки постгипоксических изменений затылочных долей головного мозга, смешанной гидроцефалии.

Во втором случае по данным МРТ-исследования выявлены постгипоксические изменения лобно-теменно-затылочных долей обеих полушарий головного мозга, признаки смешанной гидроцефалии.

Еще в одном случае в основной группе при проведении МРТ обнаружены признаки смешанной гидроцефалии.

В контрольной группе по данным МРТ-исследования не выявлено органических поражений структур головного мозга, в 3 случаях имелись признаки смешанной гидроцефалии.

По данным осмотра невропатолога в основной группе в одном случае имелись последствия перенесенного ОНМК по ишемическому типу в виде левостороннего гемипареза; в 2 случаях выявлена задержка психо-моторного развития легкой и средней степени. В контрольной группе выявлено 2 случая задержка психо-моторного развития легкой степени ($p > 0,05$).

Таким образом, при обследовании в отдаленном послеоперационном периоде не выявлено различия между двумя группами в клиническом статусе пациентов. Однако в виду малочисленности выборки не исключена вероятность систематической ошибки и для получения более достоверных результатов необходимо проведение исследования на большем количестве клинического материала.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что кумулятивная выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО составляет 40,4%. Выживаемость пациенты после хирургической коррекции ВПС, перенесших ЭСЛР составила 44,4%.

Выявлена высокая частота развития осложнений у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО. Наиболее частыми осложнениями, возникшими у данной группы пациентов в послеоперационном периоды были кровотечение и острое почечное повреждение. Частота кровотечений составила 84% случаев. При проведении статистического анализа установлено, что кровотечение является одной из основных причин развития неблагоприятного исхода у данной категории пациентов ($p < 0,01$).

Острое почечное повреждение относится к наиболее часто возникающим осложнениям у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО. Развитие ОПП в послеоперационном периоде отмечено в 61,4% случаев и было сопряжено с высоким риском развития летального исхода ($p < 0,01$).

Неврологические осложнения различного характера выявлены у 31,5% пациентов. В большинстве случаев неврологические осложнения возникли у пациентов в возрасте до 1-го года. Данные осложнения в ходе проведения непараметрического анализа не оказали влияния на частоту летального исхода, однако явились фактором увеличивающим продолжительность госпитализации ($p < 0,01$).

Остальные осложнения, такие как гемолиз, дисфункция оксигенатора, инфекционные осложнения, возникали реже и не оказали влияния на частоту летального исхода в нашем исследовании ($p > 0,05$).

Предиктором неблагоприятного исхода, помимо кровотечения и ОПП, является ВПС с унiventрикулярной гемодинамикой. Наличие унiventрикулярных ВПС сопряжено с высоким уровнем летального исхода ($p < 0,01$).

Тип оперативного вмешательства, радикальный или паллиативный, не оказывает существенного влияния на частоту неблагоприятного исхода ($p > 0,05$). При проведении сравнительного анализа оперативных вмешательств в зависимости от категории сложности выявлено влияние 3-й категории на выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО ($p = 0,05$). В то же время, более многочисленная 4 категория сложности, не оказала достоверного влияния на частоту летального исхода ($p > 0,05$).

Уровень лактата крови свидетельствует о выраженности сердечной недостаточности в послеоперационном периоде. Уровень лактата крови на момент имплантации ЭКМО более 15 ммоль/л является плохим прогностическим признаком и связан с увеличением вероятности летального исхода ($p < 0,01$).

По данным литературы имплантация ЭКМО на фоне безуспешной СЛР является одним из предикторов неблагоприятного исхода. В нашем исследовании применение ЭКМО на фоне реанимационных мероприятий не оказало достоверного влияния на исход процедуры ($p > 0,05$).

К факторам, оказывающим негативное воздействие на выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО, является продолжительность экстракорпоральной поддержки кровообращения. Продолжительность ЭКМО более 8 дней относится к предикторам летального исхода ($p < 0,05$). При пролонгировании ЭКМО более 3 недель выживаемость пациентов снижается до 33%.

На основании проведенного анализа нами разработана таблица прогностических критериев, в которую включены основные предикторы неблагоприятного исхода. Расчет прогностических коэффициентов осуществлялся с применением вероятностного метода Байеса. Внедрение прогностических критериев в клиническую практику поможет повысить эффективность применения экстракорпоральной поддержки кровообращения у детей после хирургической коррекции ВПС.

Выживаемость детей в отдаленном периоде после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО составила 73,9%.

В отдаленном периоде у детей, перенесших процедуру ЭКМО отмечается восстановление сократительной функции сердца и экскреторной функции почек. При обследовании выявлено, что 88% пациентов клинически чувствуют себя удовлетворительно, находятся в I-II функциональном классе по Ross и не имеют жалоб. Большинство пациентов после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО имеют приемлемый неврологический исход. Не выявлено достоверных отличий в сократительной функции сердца, экскреторной функции почек и неврологическом статусе пациентов, перенесших ЭКМО в сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$).

Таким образом, можно сделать заключение, что ЭКМО является эффективным методом, позволяющим улучшить выживаемость и прогноз детей после хирургической коррекции ВПС, имеющих выраженную сердечную недостаточность при неэффективности консервативных методов лечения. В мировой практике ЭКМО с успехом применяется в лечении экстренных состояний у детей и на сегодняшний день является неотъемлемой частью не только кардиохирургической службы, но и медицины неотложных состояний в неонатологии и педиатрии. Можно выразить надежду, что ЭКМО получит дальнейшее развитие в РК и войдет в повседневную клиническую практику стационаров, занимающихся лечением пациентов детского возраста.

На основании диссертационного исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Госпитальная выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО составляет 40,4%. Отмечена хорошая выживаемость пациентов, перенесших реанимационные мероприятия с применением ЭКМО - 44,4%.

2. Осложнениями, оказывающими влияние на частоту развития неблагоприятного исхода являются: кровотечение и острое почечное повреждение. Неврологические события у детей после оперативной коррекции ВПС с применением ЭКМО встречаются в 31,5% случаев. Последние не оказывают существенного влияния на исход процедуры, однако приводят к увеличению периода госпитализации.

3. Предикторами неблагоприятного исхода у детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО, в убывающем прогностическом порядке, являются:

- кровотечение;
- острое почечное повреждение;
- уровень лактата крови на момент имплантации ЭКМО более 15 ммоль/л;
- ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой;
- оперативные вмешательства 3 категории сложности;
- продолжительность процедуры ЭКМО.

4. Выживаемость детей после хирургической коррекции ВПС с применением ЭКМО в отдаленном послеоперационном периоде составляет 73,9%. У данной категории пациентов не выявлено нарушений сократительной функции сердца и экскреторной функции почек. Большинство пациентов в отдаленном периоде имеют приемлемый неврологический исход.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рассмотреть вопрос о внедрении в клиническую практику методики периферической канюляции у детей после оперативной коррекции ВПС с применением ЭКМО, которая позволит снизить риск развития кровотечения во время процедуры;

2. Отнести пациентов с унивентрикулярными ВПС к группе очень высокого риска развития неблагоприятного исхода, рассмотреть целесообразность применения ЭКМО у данной группы пациентов в виду высокой летальности;

3. Считать оперативные вмешательства 3 категории сложности по шкале Аристотель процедурами высокого риска при применении ЭКМО;

4. Включить обязательное исследование СКФ в алгоритм обследования пациентов, находящихся на ЭКМО для раннего выявления и своевременной коррекции нарушений со стороны экскреторной функции почек;

5. Увеличить до 1 года возраст пациентов на ЭКМО, подлежащих обязательному инструментальному обследованию структур головного мозга.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hoffman JE. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2013;24(4):141-5.
2. Серманизова Г.К. Распространенность врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. *МЕДИЦИНА*. 2013;11:9-13.
3. ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ в 2015 году: стат. сб. ТОО «Мединформ». 2016:с.256.
4. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality Resulting From Congenital Heart Disease Among Children and Adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*. 2010;122(22):2254-63.
5. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013:2012-3435.
6. Kansy A, Tobota Z, Maruszewski P, Maruszewski B. Analysis of 14,843 neonatal congenital heart surgical procedures in the European Association for Cardiothoracic Surgery Congenital Database. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(4):1255-9.
7. Loforte A, Delmo Walter EM, Stiller B, Huebler M, Alexi-Meskishvili V, Boettcher W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for intraoperative cardiac support in children with congenital heart disease. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2010;10(5):753-8.
8. Thiagarajan RR, Laussen PC, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal Membrane Oxygenation to Aid Cardiopulmonary Resuscitation in Infants and Children. *Circulation*. 2007;116(15):1693-700.
9. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Amin M, Aabideen KK, Peek GJ, Sosnowski AW, et al. Factors influencing the outcome of paediatric cardiac surgical patients during extracorporeal circulatory support: *J Cardiothorac Surg*. 2007;2:4.
10. Chrysostomou C, Morell VO, Kuch BA, O'Malley E, Munoz R, Wearden PD. Short- and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):317-25.
11. ECLS Registry Report International Summary: Extracorporeal Life Support Organization. 2016:1.
12. Sivarajan VB, Best D, Brizard CP, Shekerdemian LS, d'Udekem Y, Butt W. Duration of resuscitation prior to rescue extracorporeal membrane oxygenation impacts outcome in children with heart disease. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):853-60.
13. Hanekamp MN, Mazer P, van der Cammen-van Zijp MHM, van Kessel-Feddema BJM, Nijhuis-van der Sanden MWG, Knuijt S, et al. Follow-up of newborns treated with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide evaluation at 5 years of age: *Crit Care*. 2006;10(5):R127.

14. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, et al. Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1928-38.
15. Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, van der LEY AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(12):1959-65.
16. Gibbon Jr JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota medicine*. 1954;37(3):171.
17. Rashkind WJ, Freeman A, Klein D, Toft RW. Evaluation of a disposable plastic, low volume, pumpless oxygenator as a lung substitute. *The Journal of Pediatrics*. 1967; 66(1):94-102.
18. Baffes TG, Fridman JL, Bicoff JP, Whitehill JL. Extracorporeal Circulation for Support of Palliative Cardiac Surgery in Infants. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1970; 10(4):354-63.
19. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome). *New England Journal of Medicine*. 1972;286(12):629-34.
20. Bartlett R. ECMO: 50 years in the history of life support research. The Thomas E Cone Lecture AAP. 2009.
21. Bartlett R, Gazzaniga A, Jefferies M, Huxtable R, Haiduc N, Fong S. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *ASAIO Journal*. 1976;22(1):80-92.
22. Bartlett RH, Gazzaniga A, Toomasian J, Coran A, Roloff D, Rucker R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. 100 cases. *Annals of surgery*. 1986;204(3):236.
23. Mugford M, Elbourne D, Field D. Cochrane review: Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2010;5(1):241-98.
24. Baslaim G, Bashore J, Al-Malki F, Jamjoom A. Can the outcome of pediatric extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery be predicted? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;12(1):21-7.
25. Chauhan S, Malik M, Malik V, Chauhan Y, Kiran U, Bisoi AK. Extracorporeal membrane oxygenation after pediatric cardiac surgery: a 10 year experience. *Ann Card Anaesth*. 2011;14(1):19-24.
26. Gupta P, McDonald R, Chipman CW, Stroud M, Gossett JM, Imamura M, et al. 20-year experience of prolonged extracorporeal membrane oxygenation in critically ill children with cardiac or pulmonary failure. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(5):1584-90.
27. Itoh H, Ichiba S, Ujike Y, Kasahara S, Arai S, Sano S. Extracorporeal membrane oxygenation following pediatric cardiac surgery: development and outcomes from a single-center experience. *Perfusion*. 2012;27(3):225-9.
28. Shuhaiber J, Thiagarajan RR, Laussen PC, Fynn-Thompson F, del Nido P, Pigula F. Survival of Children Requiring Repeat Extracorporeal Membrane

- Oxygenation After Congenital Heart Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(6):1949-55.
29. Chaturvedi RR, Macrae D, Brown KL, Schindler M, Smith EC, Davis KB, et al. Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric open heart surgery. *Heart*. 2004;90(5):545-51.
 30. Delmo Walter EM, Stiller B, Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, Hubler M, Bottcher W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for perioperative cardiac support in children I: experience at the Deutsches Herzzentrum Berlin (1987-2005). *Asaio J*. 2007;53(2):246-54.
 31. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO Journal*. 2017;63(1):60-7.
 32. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*. 2003;107(7):996-1002.
 33. Mirzaei M, Mirzaei S, Sepahvand E, Koshkaki AR, Jahromi MK. Evaluation of Complications of Heart Surgery in Children With Congenital Heart Disease at Dena Hospital of Shiraz. *Global journal of health science*. 2016;8(5):33.
 34. General Guidelines for all ECLS Cases. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)2013;Version 1.3.
 35. Guidelines for Pediatric Cardiac Failure. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)2013.
 36. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, Rycus PT, Wypij D, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: A review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Critical care medicine*. 2010;38(2):382-7.
 37. Wu ET, Huang SC, Chen YS, Wang JK, Wu MH, Ko WJ. Children with fulminant myocarditis rescued with extracorporeal membrane oxygenation. *Heart*. 2006;92(9):1325-6.
 38. Almond CS, Singh TP, Gauvreau K, Piercey GE, Fynn-Thompson F, Rycus PT, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Bridge to Heart Transplantation Among Children in the United StatesClinical Perspective. *Circulation*. 2011;123(25):2975-84.
 39. Imamura M, Dossey AM, Prophan P, Schmitz M, Frazier E, Dyamenahalli U, et al. Bridge to cardiac transplant in children: Berlin Heart versus extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(6):1894-901.
 40. Brooks SC, Anderson ML, Bruder E, Daya MR, Gaffney A, Otto CW, et al. Part 6: Alternative Techniques and Ancillary Devices for Cardiopulmonary Resuscitation 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:436-43.

41. Topjian AA, Berg RA, Nadkarni VM. Pediatric Cardiopulmonary Resuscitation: Advances in Science, Techniques, and Outcomes: Pediatrics. 2008 ;122(5):1086-98.
42. Chen Y-S, Chao A, Yu H-Y, Ko W-J, Wu IH, Chen RJ-C, et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(2):197-203.
43. Turek JW, Andersen ND, Lawson DS, Bonadonna D, Turley RS, Peters MA, et al. Outcomes before and after implementation of a pediatric rapid-response extracorporeal membrane oxygenation program. The Annals of thoracic surgery. 2013;95(6):2140-6.
44. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. Intensive Care Medicine. 2013;39(2):165-228.
45. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: One institution's experience*. Pediatric Critical Care Medicine. 2007;8(5):447-51.
46. Guidelines for Neonatal Respiratory Failure. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)2013.
47. Guidelines for Pediatric Respiratory Failure. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). December 2013 Version 1.3
48. Graeme MacLaren SC, Giles Peek. Indications for Pediatric Respiratory Extracorporeal Life Support. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). March 2015.
49. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. Crit Care Med. 2011;39(2):364-70.
50. Brogan TV, Zabrocki L, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bratton SL. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation for children with respiratory failure. Pediatric Critical Care Medicine. 2012;13(4):249-54.
51. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, Jenkins DR, Killer H, Pandya HC, et al. Extracorporeal life support in pertussis. Pediatric pulmonology. 2003;36(4):310-5.
52. Prodhon P, Wilkes R, Ross A, Garcia X, Bhutta AT, Rycus P, et al. Neonatal Herpes Virus Infection and Extracorporeal Life Support. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2010;11(5):599-602.
53. Bohuta L, d'Udekem Y, Best D, Alexander P, Barozzi L, Butt W. Outcomes of Second-Run Extracorporeal Life Support in Children: A Single-Institution Experience. The Annals of Thoracic Surgery. 2011;92(3):993-6.
54. Meehan JJ, Haney BM, Snyder CL, Sharp RJ, Acosta JM, Holcomb Iii GW. Outcome after recannulation and a second course of extracorporeal membrane oxygenation. Journal of Pediatric Surgery. 2002;37(6):845-50.

55. de Mol AC, Liem KD, van Heijst AF. Cerebral aspects of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a review. *Neonatology*. 2013;104(2):95-103.
56. Lamers LJ, Rowland DG, Seguin JH, Rosenberg EM, Reber KM. The effect of common origin of the carotid arteries in neurologic outcome after neonatal ECMO. *J Pediatr Surg*. 2004;39(4):532-6.
57. Duggan EM, Maitre N, Zhai A, Krishnamoorthi H, Voskresensky I, Hardison D, et al. Neonatal carotid repair at ECMO decannulation: patency rates and early neurologic outcomes. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):64-8.
58. ELSO Anticoagulation Guideline. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). 2014.
59. Bembea MM, Schwartz JM, Shah N, Colantuoni E, Lehmann CU, Kickler T, et al. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2013;59(1):63-8.
60. Schlotterbeck H. Management of coagulation during ECMO. 2nd Meeting of Coagulation Management in Cardiovascular Procedures. 2013.
61. Alsoufi B, Shen I, Karamlou T, Carmen Giacomuzzi C, Burch G, Silberbach M, et al. Extracorporeal Life Support in Neonates, Infants, and Children After Repair of Congenital Heart Disease: Modern Era Results in a Single Institution. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:15-21.
62. Joffe AR, Lequier L, Robertson CM. Pediatric outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for cardiac disease and for cardiac arrest: a review. *Asaio J*. 2012;58(4):297-310.
63. Sasson L, Cohen I, Tamir A, Sternfeld AR, Berlowitz Y, Lenczner O, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients: our experience in the last ten years. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(1):13-6.
64. Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, et al. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012:398.
65. Paden ML, Warshaw BL, Heard ML, Fortenberry JD. Recovery of renal function and survival after continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(2):153.
66. Zwiers AJ, de Wildt SN, Hop WC, Dorresteyn EM, Gischler SJ, Tibboel D, et al. Acute kidney injury is a frequent complication in critically ill neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 14-year cohort study. *Critical Care*. 2013;17(4):151.
67. Alshehri SS, Shetty R, Caldarone CA, Gruenwald C, Manlhiot C, McCrindle BW, et al. Neurological and cardiac functional status after extracorporeal membrane oxygenation in children with heart disease. *Circulation*. 2011;124

68. Chrysostomou C, Maul T, Morell VO, Callahan PM, Nguyen K, Lichtenstein S, et al. Neurodevelopmental Outcomes after Pediatric Cardiac ECMO Support. *Frontiers in Pediatrics*. 2013;1.
69. Shawn L. Hervey-Jumper, Gail M. Annich, Andrea R. Yancon, Hugh J. L. Garton, Karin M. Muraszko, Cormac O. Maher. Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2011;7(4):338-44.
70. Gupta P, Robertson MJ, Beam BW, Rettiganti M. Outcomes associated with preoperative use of extracorporeal membrane oxygenation in children undergoing heart operation for congenital heart disease: a multi-institutional analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):99-105.
71. Alsoufi B, Al-Radi OO, Nazer RI, Gruenwald C, Foreman C, Williams WG, et al. Survival outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in pediatric patients with refractory cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(4):952-9.
72. Raymond TT, Cunyningham CB, Thompson MT, Thomas JA, Dalton HJ, Nadkarni VM, et al. Outcomes among neonates, infants, and children after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory in-hospital pediatric cardiac arrest: A report from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2010;11(3):362-71.
73. Wagner K, Risnes I, Berntsen T, Skarbo AB, Ramberg B, Vandvik IH, et al. Clinical and psychosocial follow-up study of children treated with extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(4):1349-55.
74. Bojan M, Gerelli S, Gioanni S, Pouard P, Vouhé P. The Aristotle Comprehensive Complexity Score Predicts Mortality and Morbidity After Congenital Heart Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 91(4):1214-21.
75. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, et al. Vasoactive-Inotropic Score (VIS) is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4) and Virtual PICU System Registries. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2014;15(6):529.
76. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;43(1):14-24.
77. Kolovos NS, Bratton SL, Moler FW, Bove EL, Ohye RG, Bartlett RH, et al. Outcome of pediatric patients treated with extracorporeal life support after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1435-41.
78. Alsoufi B, Awan A, Manlhiot C, Al-Halees Z, Al-Ahmadi M, McCrindle BW, et al. Does single ventricle physiology affect survival of children requiring extracorporeal membrane oxygenation support following cardiac surgery? *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2014;5(1):7-15