

Глава 15

Влияние врожденных пороков сердца и кардиохирургических вмешательств на нервно-психическое развитие ребенка

Mary T. Donofrio

Введение

Внутриутробные факторы, влияющие на развитие ребенка

Неврологическая патология в дооперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца

Интраоперационные факторы, влияющие на нервно-психическое развитие ребенка после кардиохирургического вмешательства

Нервно-психические исходы после хирургической коррекции врожденных пороков сердца

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

ВПС встречаются в 5–8 случаях на 1000 живорожденных [1] и являются значимой причиной заболеваемости и смертности в детском возрасте. Благодаря усовершенствованию за последние 20 лет кардиохирургической техники и улучшению послеоперационной интенсивной терапии большинство детей с ВПС сегодня выживают; однако у значительного процента таких детей можно наблюдать нарушения физического и нервно-психического развития, связанные с врожденными пороками. Особое внимание в последнее время уделяют потенциальным рискам неврологических повреждений после паллиативной или радикальной хирургии, когда возможно нарушение церебральной перфузии при использовании АИК или во время остановки кровообращения при глубокой гипотермии. Насущной задачей является определение того, в какой мере нарушение нервно-психического развития связано с врожденными неврологическими дефектами, продолжительным цианозом после рождения или с инсультом в ходе оперативного лечения. Результаты исследований наводят на мысль, что нарушения кровотока и доставки кислорода у плодов и новорожденных детей с ВПС могут оказывать существенное влияние на развитие головного мозга и ЦНС.

- В данной главе будут рассмотрены следующие вопросы:
- внутриутробный рост, нервно-психическое развитие и ауторегуляция МК у плодов с ВПС;
 - врожденные аномалии мозга и патологические неврологические нарушения у детей с заболеваниями сердца;
 - мониторинг церебральной гемодинамики во время оперативного вмешательства по поводу ВПС;
 - влияние хирургического вмешательства на церебральную перфузию;
 - нервно-психические исходы после хирургической коррекции ВПС.

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Внутриутробный рост плода с ВПС

Связь сложных пороков сердца с ЗВУР — факт общепризнанный [2–13]. Для объяснения этой связи были предложены две теории. Согласно первой из них, плоды с нарушением роста подвержены повышенному риску развития аномалий сердца [6]. Согласно второй, и, возможно, более верной, нарушение циркуляции в результате специфических изменений структуры сердца приводит к нарушениям распределения кровотока, что влияет на внутриутробное развитие [2–5]. В 1972 г. была предложена концепция, согласно которой при наличии ВПС нарушается внутриутробный кровоток [2]. В 1995 г. были опубликованы биометрические данные регионального популяционного клинического исследования по методу «случай–контроль» детей с ВПС [5]. В этом исследовании сравнивали массу плода при рождении, длину, окружность головы у детей с определенными пороками сердца и у детей контрольной группы. Данное исследование показало, что дети с ТМА имеют при рождении нормальную массу тела, но меньшую (относительно массы тела) окружность головы. Новорожденные с СГАС имели меньшую по сравнению с нормой массу тела, длину и окружность головы, причем объем головы был непропорционально мал относительно массы тела. Наконец, дети с тетрадой Фалло имели нормальные пропорции тела, но масса тела при рождении, длина и окружность головы были меньше нормы. Авторы [5] предполагают, что причиной задержки роста и нервно-психического развития являются нарушения циркуляции, вызванные анатомическими дефектами сердца.

Характеристика фетального кровотока в норме и при патологии

Исследования плодов ягнят [4] показали, что у них выброс из ПЖ в 2 раза превышает выброс из ЛЖ и что сатурация кислородом в церебральной циркуляции выше, чем сатурация крови, поступающей к туловищу через артериальный проток. У плодов ягнят деоксигенированная кровь из ВПВ направляется в ПЖ, затем через артериальный поток — к плаценте. Евстахиев клапан и межпредсердная перегородка функционируют вместе, чтобы направить деоксигенированную кровь из печеночной вены в ПЖ, а оксигенированную кровь из венозного протока — сквозь овальное окно и через ЛЖ в аорту и церебральную циркуляцию. У плода человека путь крови, проходящей сквозь сердце,

аналогичен. Выброс из ПЖ больше, чем выброс из ЛЖ, хотя разница между ними не столь значительна, как у плодов ягнят (рис. 15–1А).

В 1979 г. Peeters [14], используя экспериментальную модель на животных, показал, что по мере уменьшения содержания кислорода в артериальной крови у плода происходит перераспределение кровотока в пользу головного мозга. Arbeille [15] также доказал с помощью доплерографии, что подобное происходит и в случае с ягнятами, и указал на существующую взаимосвязь между уровнем гемоглобина у плода и МК. С помощью ультразвуковой доплерографии было продемонстрировано, что у многих плодов человека с ЗВУР изменяется профиль скорости диастолического потока, это позволило предположить повышение кровотока к головному мозгу [17–23]. Этот механизм, обеспечивающий компенсаторную защиту головного мозга, характеризуется повышенным диастолическим потоком в средней церебральной артерии и сниженным диастолическим потоком в нисходящем отделе аорты и пупочных артериях.

Во время получения изображения при доплерографии можно вычислить индекс резистентности церебральных артерий (ИРЦА) и индекс пульсации церебральных артерий (ИПЦА). Эти индексы отражают уровень сопротивления, оказываемого кровотоку дистальнее места измерения (см. главу 4). ИРЦА и ИПЦА изучали у плодов человека, не имевших патологии сердца [17–23]. В исследовании Rizzo [19] у женщин высокого риска с артериальной гипертензией и плацентар-

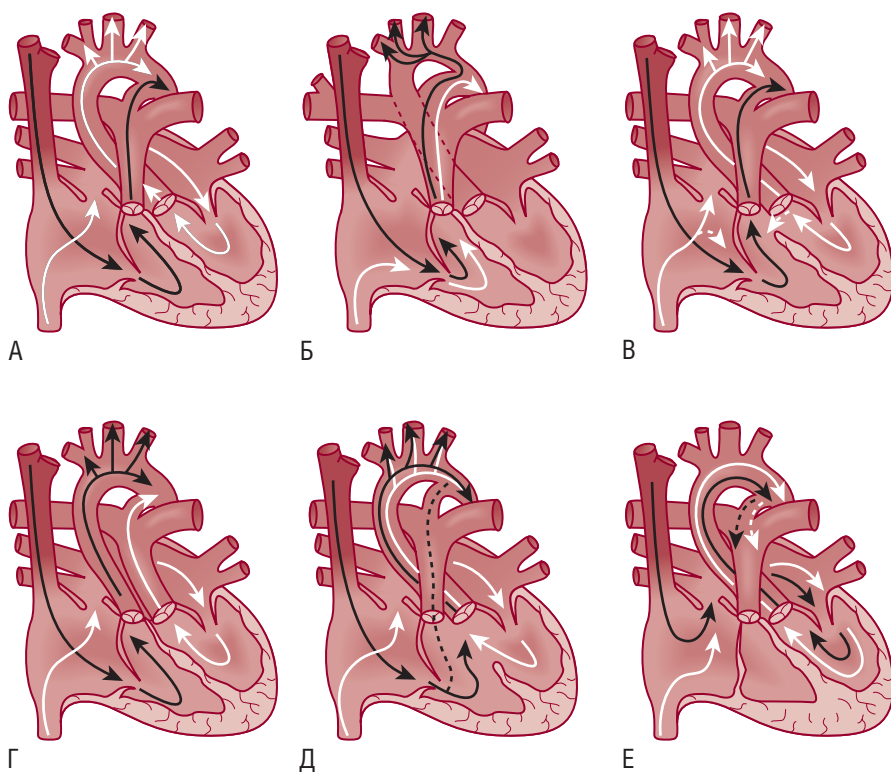


РИС. 15–1 (А) Кровоток плода в норме. (Б) Синдром гипоплазии левых отделов сердца. (В) Обструкция выходного отдела левого желудочка. (Г) Транспозиция магистральных артерий. (Д) Тетрада Фалло. (Е) Синдром гипоплазии правых отделов сердца. Белые стрелки — оксигенированная кровь; черные стрелки — деоксигенированная кровь; пунктирные стрелки — ограниченный кровоток.

ной недостаточностью ИПЦА плода был более чем на 1 SD ниже среднего значения нормы, что служило предиктором неблагоприятного неврологического исхода и риска постасфиксической энцефалопатии с чувствительностью 78%, специфичностью 87% и достоверностью 90%. Mari [18] показал, что ИПЦА по мере созревания плода на графике выглядит как парабола, с максимальной резистентностью церебральных сосудов на сроке гестации ≈ 24 нед и снижением к ≈ 26 нед. В этом исследовании плодов с ЗВУР в 27% случаев было выявлено патологическое значение ИПЦА. 23% плодов с таким индексом погибли по сравнению с 12% с нормальным ИПЦА.

Отношение ИПЦА к индексу пульсации пупочной артерии (ИППА) (показатель распределения кровотока между головным мозгом, нижней частью туловища и плацентой) у плодов с ЗВУР также нарушено [17, 20, 22]. Нарушение этого соотношения прогнозирует ЗВУР и неблагоприятный исход с большей точностью, чем ИППА и ИПЦА, взятые по отдельности. Асимметричный тип ЗВУР можно объяснить вазодилатацией, вторичной по отношению к ауторегуляции МК у плодов с плацентарной недостаточностью, а симметричный тип ЗВУР и замедление роста, вероятно, связаны с генетически или конституционально обусловленными факторами задержки роста. В исследовании Gramellini [17] $\text{ИПЦА/ИППА} < 1,08$ после 30 нед гестации во время беременности высокого риска имело диагностическую точность 70% в отношении ЗВУР и прогностическую ценность 90% по развитию неблагоприятного перинатального исхода.

Отношение ИРЦА к индексу резистентности пупочной артерии (ИРПА) также может быть использовано для различения плодов с нормальной массой и ЗВУР. Arbeille [16] показал, что у плодов без патологии после 15 нед гестации резистентность как церебральных, так и пупочных сосудов снижается линейно, но резистентность церебральных сосудов всегда остается более высокой, чем резистентность пупочных сосудов. На протяжении беременности нормой считается $\text{ИРЦА/ИРПА} > 1$. В исследовании 97% плодов с нормальной массой тела имели $\text{ИРЦА/ИРПА} > 1$, а 88% плодов с ЗВУР — < 1 .

У плода кровотоки идут параллельно по двум различным путям: через овальное окно и через артериальный проток. Эти шунты выравнивают давление в предсердиях и крупных сосудах. Разницу между сопротивлением желудочков также можно объяснить наличием перешейка аорты, который представляет собой самый узкий сегмент аортальной дуги, расположенный дистальнее левой подключичной артерии и проксимальнее места присоединения артериального протока [4]. Гемодинамически перешеек аорты является своеобразным мостиком между выбросами из желудочков. В норме во время диастолы кровотоки идут от перешейка в нисходящий отдел аорты. Обратный диастолический кровоток в перешейке при отсутствии ВПС, вероятно, связан с нарушением отношения ИРЦА к ИР плацентарных сосудов, обусловленным патологией плаценты или рефлексорной дилатацией церебральных сосудов либо и тем и другим, возникающим в ответ на гипоксию. Наличие обратного кровотока в перешейке при ультразвуковой доплерографии является предиктором неблагоприятного неврологического исхода у плодов высокого риска, не имеющих заболеваний сердца [24–26].

Преимущественная перфузия жизненно важных органов, включая головной мозг и сердце, по-видимому, является компенсаторным защитным механизмом, который функционирует на протяжении огра-

ниченного периода времени даже при наличии гипоксии и связанного с ней ацидоза. Некоторые области головного мозга плода могут быть защищены лучше, чем другие. Определение газов венозной крови у плодов с ЗВУР, плацентарной недостаточностью и повышенной резистентностью пупочных сосудов показало, что вазодилатация церебральных сосудов связана как с ацидемией, так и с гипоксемией [27–28]. Dubiel и соавт. [29] в своей работе исследовали среднюю, переднюю и заднюю церебральные артерии на фоне беременности, осложненной артериальной гипертензией у матери и дисфункцией плаценты, чтобы выяснить, поражаются ли отдельные области головного мозга в большей степени, чем остальные. У плодов были обнаружены дилатация передней церебральной артерии (41%), задней церебральной артерии (30%) и средней церебральной артерии (24%). Снижение резистентности передней церебральной артерии предвещало неблагоприятный перинатальный исход с высоким уровнем достоверности на протяжении всего срока гестации. Можно смело утверждать, что перераспределение кровотока в пользу головного мозга способствует перфузии лобной доли. Эта усиленная ауторегуляция передних церебральных артерий, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на данную область головного мозга. Однако было обнаружено, что средние церебральные артерии реагировали менее активно и утрачивали способность реагировать в результате длительного неблагоприятного воздействия. Это может иметь клиническое значение для плодов с ВПС, у которых гипоксия, вероятно, присутствует *in utero* в течение всего срока гестации.

Мозговой кровоток у плодов с ВПС

Изменения внутрисердечной циркуляции и фетального кровотока вызваны специфическими ВПС, влияющими в основном на дистальное внесердечное сосудистое русло развивающегося плода. Развитие головного мозга зависит от доставки кислорода и субстратов, которая, в свою очередь, зависит от объема кровотока и содержания в нем кислорода. Изучали вопрос, каким образом нарушение циркуляции у плодов с ВПС влияет на доставку кислорода к головному мозгу и перфузию. В 2003 г. Donofrio и соавт. [30] опубликовали результаты первого многоцентрового проспективного исследования, в котором оценивали МК у плодов человека с ВПС. Плоды исследовали каждые 4 нед и сравнивали со здоровыми плодами контрольной группы. Из исследования были исключены плоды с хромосомными или структурными аномалиями головного мозга, водянкой и продолжительной аритмией. По форме колебаний сигнала, полученного при доплерографии средней церебральной и пупочной артерий, были рассчитаны ИРЦА и ИРПА, а также их отношение. Было зарегистрировано соотношение массы плода и окружности головы. Плоды классифицировали в зависимости от ИРЦА/ИРПА на протяжении всего гестационного периода на две группы: без патологии и с патологией ($ИР < 1$).

Плоды с патологией сердца сравнивали с плодами без патологии, затем провели анализ по группам в зависимости от характеристики специфического порока (табл. 15–1).

При нормальной циркуляции у плода оксигенированная кровь направляется к головному мозгу, а деоксигенированная — к плаценте (см. рис. 15–1А). Плоды с СГАС, вероятно, имеют повышенную резистентность церебральных сосудов, т.к., чтобы достигнуть мозга, по-

ТАБЛИЦА 15–1 Нарушения гемодинамики при различных врожденных пороках сердца по сравнению с нормой

Порок	Резистентность мозгового кровотока	Содержание кислорода в крови головного мозга	Количество желудочков
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	↑↑	↓	1
Обструкция выходного отдела левого желудочка	↑	Норма	2
Транспозиция магистральных артерий	Норма	↓↓	2
Тетрада Фалло	Норма	↓	2
Синдром гипоплазии правых отделов сердца	Норма	↓	1

↑ — выше нормы; ↑↑ — существенно выше нормы; ↓ — ниже нормы; ↓↓ — существенно ниже нормы.

ток крови ретроградно направляется через гипоплазированный перешеек аорты. Вследствие внутрисердечного смешивания относительно деоксигенированная кровь поступает в церебральную циркуляцию (см. рис. 15–1Б). Плоды с обструкцией выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) имеют различную степень сопротивления потоку в аорте с минимальным внутрисердечным смешиванием крови (см. рис. 15–1В). У плодов с ТМА венозный кровоток из церебральной циркуляции направлен обратно в головной мозг (см. рис. 15–1Г). У плодов с тетрадой Фалло и СГАС относительно деоксигенированная кровь поступает в церебральную циркуляцию вследствие внутрисердечного смешивания (см. рис. 15–1Д, Е).

Были проанализированы данные 36 плодов с ВПС и 21 плода без патологии. У плодов с ВПС среднее значение ИР церебральной артерии было ниже, чем у плодов без патологии, а среднее значение ИР пупочной артерии не отличалось (рис. 15–2).

Среднее значение ИРЦА/ИРПА было меньше у плодов с ВПС, чем у плодов без патологии. Когда проводили сравнение внутри группы, то среднее значение ИРЦА/ИРПА было меньше у плодов с СГАС по сравнению с плодами без патологии. У плодов с ТМА соотношение ИР также отличалось от плодов без патологии (рис. 15–3).

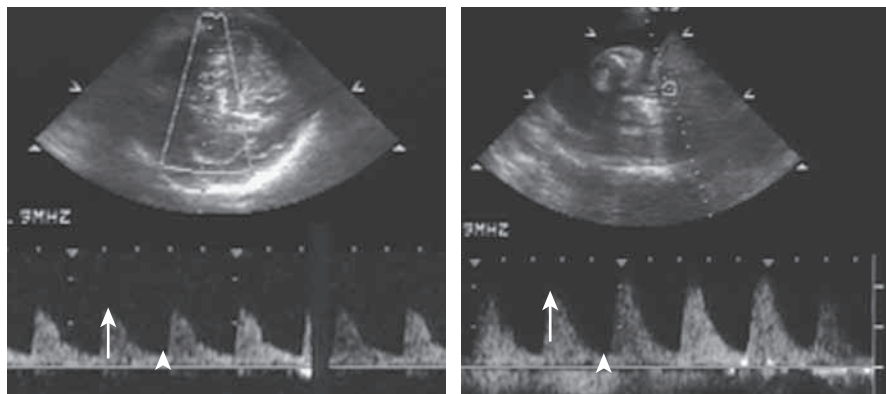


РИС. 15–2 Патологический артериальный МК на ультразвуковой доплерограмме плода с ВПС. Обратите внимание, что церебральный диастолический поток усилен и соотношение скоростей систолического и диастолического потоков в церебральной артерии ниже, чем в пупочной артерии. Стрелка — систолический поток; острые стрелки — диастолический поток.

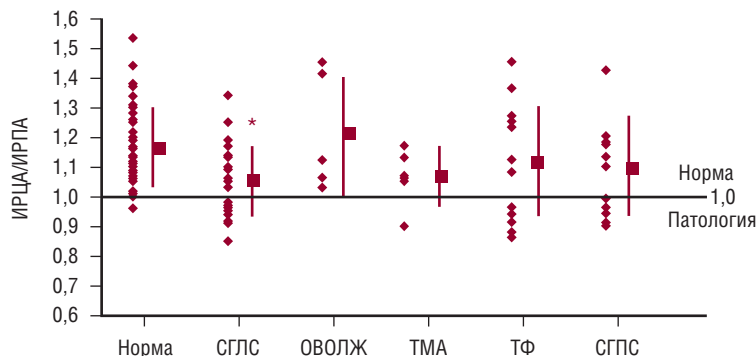


РИС. 15–3 Соотношение индекса резистентности церебральных артерий (ИРЦА) и индекса резистентности пупочной артерии (ИРПА) для плодов без патологии и при ВПС. Для каждой подгруппы показаны точки индивидуальных значений (ромбы) и среднее значение ИРЦА/ИРПА $\pm$ SD (квадраты). * — значимые различия по сравнению с нормой. ОВОЛЖ — обструкция выходного отдела левого желудочка; СГЛС — синдром гипоплазии левых отделов сердца; СГПС — синдром гипоплазии правых отделов сердца; ТМА — транспозиция магистральных артерий; ТФ — тетрада Фалло.

При сравнении процентные показатели плодов из обеих групп, имевших по меньшей мере 1 патологическое значение ИРЦА/ИРПА, были различными на протяжении всего периода гестации (5% в группе плодов без патологии и 44% в группе плодов с ВПС). При данном сравнительном анализе плоды с СГЛС и синдромом гипоплазии правых отделов сердца (СГПС) имели самый высокий процент патологических значений ИРЦА/ИРПА (58% при СГЛС и 60% при СГПС). Плоды с тетрадой Фалло или ТМА были на втором месте (45% при тетраде Фалло и 25% при ТМА), и ни один плод с обструкцией ВОЛЖ не имел патологического значения ИРЦА/ИРПА. ИРЦА/ИРПА относительно гестационного возраста отличалось у плодов с ВПС и без патологии. Графическое изображение данных выявило квадратичную функцию у плодов с пороками сердца. Самый низкий показатель соотношения ИР у плодов с ВПС отмечался на сроке гестации 24 нед (рис. 15–4). Среднее значение соотношения массы плода и окружности головы было меньше у плодов с ВПС. Плоды с ВПС, массой ≈ 2000 г и патологическим значением ИРЦА/ИРПА имели меньшую окружность головы.

В 2004 г. Kaltman [31] опубликовал данные перекрестного проспективного анализа плодов с СГЛС и обструкцией левых или правых отделов сердца. Плоды с СГЛС (группа 1) сравнивали с плодами, имевшими обструкцию левых отделов сердца (группа 2), включая аортальный стеноз и аномалии дуги аорты, и плодами с обструкцией правых отделов сердца (группа 3), включая стеноз или атрезию легочной артерии, тетраду Фалло, аномалию Эбштейна и атрезию трехстворчатого клапана. Были измерены и сравнены ИРЦА и ИРПА независимо от гестационного возраста с использованием Z-шкалы на основании нормативных данных. Были оценены 114 плодов без патологии и 58 плодов с ВПС (28 — с СГЛС, 13 — с обструкцией левых отделов сердца и 17 — с обструкцией правых отделов сердца). При сравнении групп были найдены существенные различия в ИРЦА: плоды с СГЛС (группа 1) имели более низкий средний индекс, а плоды с обструкцией правых отделов сердца (группа 3) — более высокий средний индекс по сравнению с группой контроля. Плоды с обструкцией левых отделов сердца (груп-

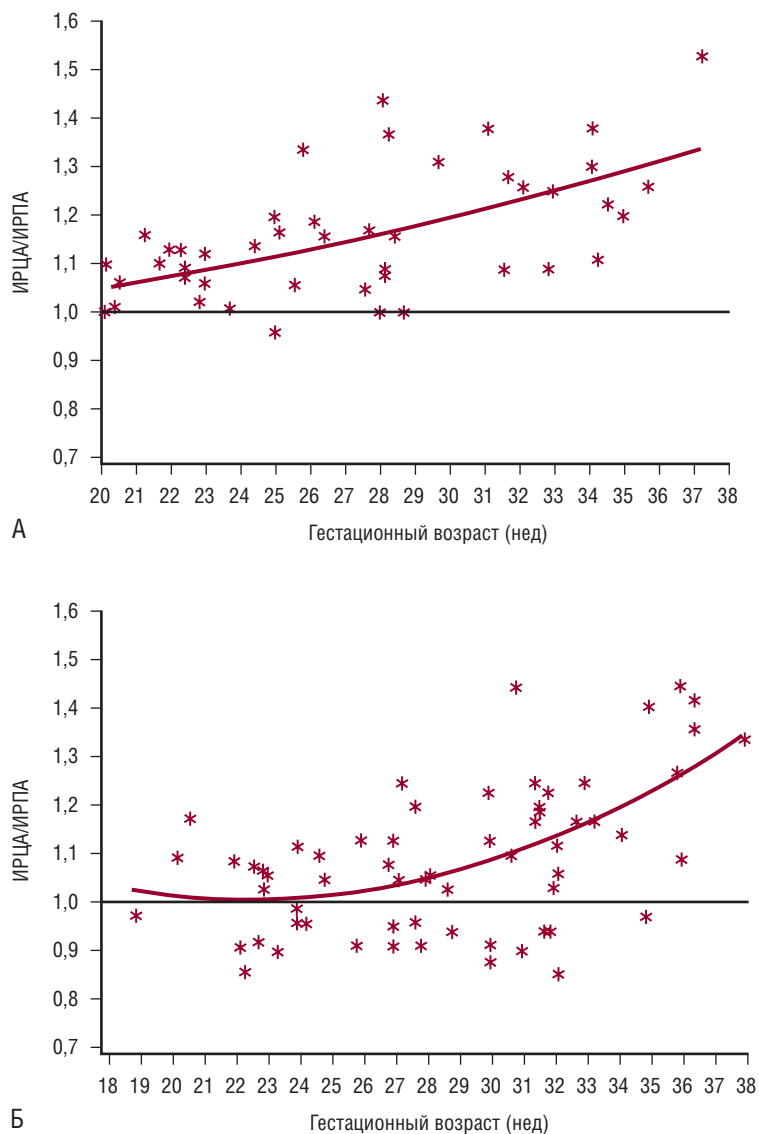


РИС. 15–4 (А) Соотношение индекса резистентности церебральных артерий и индекса резистентности пупочной артерии (ИРЦА/ИРПА) в разном гестационном возрасте у плодов без патологии. (Б) ИРЦА/ИРПА в разном гестационном возрасте у плодов с ВПС. * — значимые различия по сравнению с нормой.

па 2) не отличались от плодов без патологии. При сравнении групп были выявлены различия в ИППА: плоды с обструкцией правых отделов сердца (группа 3) имели более высокие ИП, чем в группе контроля. В группе 1 и группе 2 различий с группой контроля отмечено не было. Следует подчеркнуть, что ИРЦА/ИРПА в сравниваемых группах не различались (рис. 15–5).

Результаты исследований Donofrio и соавт. [30], Kaltman и соавт. [31] демонстрируют, что изменения внутрисердечной циркуляции, вызванные специфическими пороками сердца, приводят к изменениям характеристик МК, которые можно выявить с помощью ультразвуковой доплерографии. В исследовании Donofrio и соавт. [30] плоды с СГАС и СГПС были поражены больше всего. При этих пороках плод имеет единственный желудочек с внутрисердечным смешиванием кро-

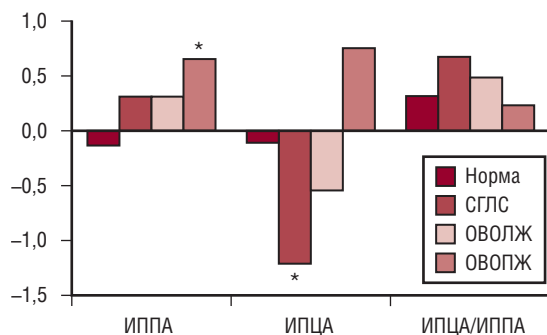


РИС. 15–5 Индексы пульсации церебральных артерий (ИПЦА), индексы пульсации почечной артерии (ИППА) и Z-шкала отношения ИПЦА/ИППА у здоровых плодов (норма), плодов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС), обструкцией выходного отдела левого желудочка (ОВОЛЖ) и обструкцией выходного отдела правого желудочка (ОВОПЖ). * — значимые различия по сравнению с нормой [Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:32–36].

ви, следовательно, к головному мозгу доставляется кровь с более низким содержанием кислорода. Относительная церебральная гипоксемия может стимулировать снижение резистентности церебральных сосудов, что на фоне неизменной резистентности плацентарных сосудов приводит к вазодилатации в головном мозге и патологическому значению ИРЦА/ИРПА. Было показано, что миокард плода создает менее активное напряжение, генерирует меньшую силу сокращения и менее активно, чем зрелый миокард, реагирует на повышенную преднагрузку [32]. Единственная камера желудочка не может поддерживать высокий выброс, достаточный для компенсации церебральной гипоксемии, которая вызвана внутрисердечным смешиванием крови. Это может привести к нарушению развития головного мозга, несмотря на ауторегуляцию МК. При СГЛС церебральная перфузия, вероятно, ограничена повышенной резистентностью, вызванной гипоплазией перешейка аорты. Поскольку приток церебральной циркуляции идет ретроградно, перешеек, несмотря на защитные механизмы ауторегуляции церебрального сосудистого русла, может ограничивать количество крови, поступающей к головному мозгу. Это также может вносить свой вклад в развитие у таких детей нервно-психических нарушений. Напротив, плоды с ТМА и тетрадой Фалло менее подвержены воздействию, чем дети с единственным желудочком. При ТМА и тетраде Фалло внутрисердечное смешивание крови происходит при наличии двух желудочков без обструкции антеградного МК. Такое сердце способно компенсировать церебральную гипоксемию, повышая совокупный желудочковый выброс. Следует заметить, что плоды с обструкцией ВОЛЖ не имели нарушений МК. По-видимому, у них содержание кислорода в МК оставалось близко к норме, т.е., пока в аорту антеградно поступает достаточный объем оксигенированной крови, церебральная циркуляция остается сохранной. Kaltman и соавт. [31] получили подобные результаты в группе плодов с обструкцией левых отделов сердца. Таким образом, наличие антеградного кровотока в аорте является важным условием адекватной церебральной перфузии.

Kaltman и соавт. [31] установили, что пульсация церебральных сосудов была снижена у плодов с СГЛС, но увеличена у плодов с обструк-

цией выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ). Возможно, при данных пороках резистентность церебральных сосудов повышается, т.к. антеградный поток из аорты не нарушен и даже превышает норму. Повышение резистентности церебральных сосудов может быть отнесено на счет ауторегуляции МК, ограничивающей чрезмерный кровоток. Эти данные противоречат результатам, полученным Donofrio и соавт. [30], однако в исследовании Kaltman и соавт. [31] в группу плодов с обструкцией ВОПЖ включали и плоды с тетрадой Фалло, которые Donofrio и соавт. анализировали отдельно [30]. Плоды в исследовании Kaltman и соавт. [31] имели повышенную резистентность пупочных сосудов, чего не обнаружили в своей работе Donofrio и соавт. [30]. Истинная распространенность нарушений плацентарного кровотока у плодов с ВПС неизвестна. В исследовании Meise [33] резистентность пупочных сосудов у некоторых плодов с заболеваниями сердца была аномальной. При сравнении плодов с ВПС и без патологии различий в резистентности церебральных сосудов не было. Следует обратить внимание на то, что Meise [33] для своего анализа не делил пороки на физиологические подтипы. Важнее всего определить, какое количество крови, кислорода и субстрата на самом деле попадает в головной мозг плодов с ВПС и признаками церебральной вазодилатации при ультразвуковой доплерографии. Многочисленные факторы, включая СВ и сатурацию кислородом, являются решающими и помимо относительной резистентности дистального сосудистого русла влияют на доставку кислорода и субстрата в головной мозг.

В развитии мозга может наступить критический период на сроке гестации $\approx 24\text{--}26$ нед. Rudolph [4] показал, что у плодов ягнят без патологии кровотока к головному мозгу начинает увеличиваться при степени доношенности 65%, что соответствует 26 нед гестации у человека. Mari [18] установил, что у плодов без патологии церебральная пульсация снижается после 24-й недели, свидетельствуя об увеличении кровотока к мозгу. В период от 20-й до 24-й недели гестации происходят пролиферация нейронов и их миграция, а к 24-й неделе гестации кора головного мозга человека имеет полный комплект нейронов. После миграции нейронов между 24-й и 28-й неделями гестации идет формирование крупных извилин, при этом наиболее быстро — на ≈ 26 -й неделе гестации [34]. Для нормального нервно-психического развития ребенка важно адекватное формирование извилин. Показатель ИРЦА/ИРПА в исследовании Donofrio и соавт. [30] совпадает с этим критическим периодом. Возможно, что во время развития головного мозга включается механизм ауторегуляции МК, когда повышение перфузии необходимо в основном для компенсации церебральной гипоксемии.

Исследования Donofrio и соавт. [30] и Kaltman и соавт. [31] показали, что изменения внутрисердечной циркуляции, вызванные ВПС, влияют на циркуляцию в дистальном сосудистом русле плода. Кроме того, нарушения кровотока, обусловленные специфическим пороком сердца, приводят к ауторегуляции МК в критический период времени в развитии плода. В целом плоды с СГАС имели наибольшие сдвиги показателей гемодинамики предположительно из-за того, что в наибольшей мере нуждались в компенсаторной защите головного мозга. Эти данные в совокупности со сведениями о меньшей окружности головы у плодов с ВПС и нарушенным МК позволяют предположить, что нарушения нервно-психического развития детей с ВПС не связаны исключительно с последствиями хирургического вмешательства,

а, скорее, являются следствием неадекватной доставки кислорода головному мозгу даже при наличии ауторегуляции. Чтобы ответить на вопросы о резистентности церебральных сосудов, а также об абсолютных показателях кровотока в отдельных областях головного мозга, необходимы дальнейшие исследования. На сегодняшний день есть свидетельства того, что у плодов с ВПС формируется механизм, обеспечивающий резервы развития головного мозга. Необходимо установить, существует ли корреляция между нарушениями гемодинамики плода и постнатальным нервно-психическим развитием. Выявление детей с высоким риском ухудшения состояния здоровья поможет совершенствовать стратегии раннего вмешательства для улучшения исходов у таких детей.

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Генетические синдромы у детей с ВПС

Многие дети с ВПС часто имеют генетические синдромы, которые сопровождают неврологическую патологию [35]. Все дети с трисомией по 21-й хромосоме имеют нарушения нервно-психического развития. Частота ВПС в этой популяции составляет $\approx 40\%$, наиболее часто встречаются атриовентрикулярный канал и ДМЖП. Синдром Ди Джорджи, вызванный микроделцией 22-й хромосомы, также ассоциируется со значительными нервно-психическими аномалиями. В этой популяции наиболее частыми пороками являются конотрункальные дефекты, включая перерыв дуги аорты и общий артериальный ствол. У девочек синдром Тернера вследствие отсутствия X-хромосомы сочетается с легким снижением коэффициента интеллекта (IQ). В этой группе детей наиболее часто обнаруживают пороки клапанов аорты и коарктацию аорты. При синдроме Вильямса, вызванном хромосомной мутацией в 7q11, часто наблюдают нарушения нервно-психического развития. Наиболее часто при этом синдроме встречаются надклапанный аортальный стеноз и периферический стеноз ветви легочной артерии.

Врожденные структурные аномалии головного мозга у детей с ВПС

Несколько исследований наглядно показали наличие структурных аномалий головного мозга у детей с ВПС [36–40]. У значительного количества детей с СГАС при аутопсии выявляют множественные врожденные аномалии головного мозга, включая выраженную микроцефалию, когда масса мозга меньше нормы более чем на 2 SD от средних значений (27% случаев), патологическое формирование коры головного мозга (27% случаев) и явные мальформации ЦНС, например агенезию мозолистого тела или голопрозэнцефалию (10% случаев). В данном исследовании отсутствие признаков дисморфизма не исключало наличие мальформаций ЦНС и, наоборот, присутствие признаков дисморфизма не всегда сопровождалось аномалиями головного мозга. Были также обнаружены аномалии глаз. Van Houten и соавт. [37] с помощью УЗИ обнаружили аномалии головного мозга у 59% детей с ВПС и у 14% детей в группе контроля. Наиболее частыми

находками были атрофия головного мозга и линейное повышение эхоплотности базальных ганглиев и таламуса. Напротив, Mahle и соавт. [38] при проведении МРТ в 17% случаев обнаружили единственную аномалию головного мозга, врожденную по своей природе, — открытые жаберные дуги. Licht и соавт. [39] также с помощью МРТ выявили микроцефалию у 24% детей с ВПС. Задержка закрытия жаберных дуг произошла в 16% случаев. Limperopoulos и соавт. [40], обследуя детей с ВПС до операции (исключая СГАС), выявили микроцефалию у 36%, а макроцефалию — у 13% детей.

Функциональные неврологические нарушения у детей с ВПС

Limperopoulos и соавт. [40] провели проспективное исследование, в котором оценили неврологический статус и поведенческие реакции детей со сложными пороками сердца. В дооперационном периоде были обследованы 46 детей. Неврологические и поведенческие нарушения были выявлены более чем у 50% детей, судороги присутствовали в 5% случаев. Эти нарушения не были связаны с тяжестью гемодинамических расстройств. Следует отметить, что дети с СГАС из указанного исследования были исключены. Limperopoulos и соавт. [41] провели дооперационное неврологическое обследование, включавшее электроэнцефалографию (ЭЭГ), 60 детей с ВПС. До операции 19% детей имели эпилептиформную активность, 33% — среднюю степень нарушений фоновой активности, носивших диффузный характер. У детей раннего возраста нарушения были выражены в большей степени, чем у детей более старшего возраста. Эпилептиформная активность на ЭЭГ в значительной степени ассоциировалась с нарушениями неврологического статуса. В 86% случаев эта связь сохранялась и после операции. Тяжелые нарушения фоновой активности во всех случаях были предикторами летального исхода. В другом исследовании у 38% детей с СГАС были выявлены нарушения неврологического статуса либо судороги в дооперационном периоде [42].

В 1979 г. [43] был разработан тест, объединивший классическую неврологическую оценку Prechtl [44] и поведенческую оценку новорожденных Brazelton [45]. Данный тест успешно использовали для прогнозирования нервно-психических исходов у новорожденных после выписки из ОИТН [46–47]. У новорожденных с нарушениями, выявленными после повторных осмотров в возрасте 3 и 5 лет, были более низкий IQ и проблемы с обучаемостью. Данный тест показал себя надежным и при оценке неврологического статуса у детей с ВПС в возрасте 1 года жизни [48]. Limperopoulos и соавт. [49] использовали этот тест до оперативного вмешательства и после него для оценки 56 новорожденных в возрасте до 1 мес и 75 детей в возрасте от 1 мес до 2 лет с ВПС. До операции неврологическую патологию и задержку нервно-психического развития имели более 50% новорожденных и примерно 40% детей более старшего возраста. У новорожденных наблюдались мышечный гипотонус, гипертонус, тремор, асимметрия моторных функций, отсутствие сосания. У 62% детей отмечали нарушения осознанной регуляции психических функций, 34% имели проблемы при кормлении, 5% — судороги. У младенцев более старшего возраста наблюдались мышечный гипотонус, стремление удерживать голову в определенном положении, летаргия, гиперактивность, асимметрия моторных функций и проблемы при кормлении. Также были выявляе-

ны некоторые признаки аутизма. Микроцефалия присутствовала в 25% случаев. У детей с ВПС без цианоза патология встречалась чаще, чем у детей с цианотическими пороками. У детей с цианотическими пороками сердца при сатурации кислородом $< 85\%$ патология встречалась чаще. Встречались ТМА, тетрада Фалло, коарктация аорты, перерыв дуги аорты, ДМЖП, ДМПП, единственный желудочек, аортальный стеноз, двуотточный ПЖ, атрезия легочной артерии, общий открытый атриовентрикулярный канал, общий артериальный ствол, тотальный аномальный дренаж легочных вен, аномальное развитие левой коронарной артерии и трехпредсердное сердце. Недоношенные дети с аномалиями ЦНС и/или с неидентифицированными синдромами в исследование включены не были.

Дооперационное поражение мозга, вызванное нарушениями гемодинамики

У детей с ВПС возможны повреждения вследствие нарушений гемодинамики как на фоне гипоксии, так и без нее. Было проведено несколько исследований, которые выявили наличие гипоксически-ишемического поражения до хирургического вмешательства. В исследовании, изучавшем результаты аутопсии, Glauser и соавт. [42] обнаружили, что 45% детей с СГАС, 50% из которых не подвергались кардиохирургическим вмешательствам, имели гипоксически-ишемическое повреждение или ВЖК либо и то и другое. Гипоксически-ишемическим повреждением были церебральный некроз, ПВА и некроз ствола головного мозга. Церебральный некроз ассоциировался с клинически проявившейся гипоксией, артериальной гипотонией (преимущественно диастолической), гипергликемией и хирургическим вмешательством. Младенцы с ПВА имели значительную степень гипоксии и гипогликемии. Licht и соавт. [39] с помощью МРТ оценили в дооперационном периоде МК у детей с тяжелыми ВПС. У 28% из них была обнаружена ПВА, которая ассоциировалась со сниженным относительно базовых значений МК и сниженной реакцией МК на индуцированную гиперкапнию. Это позволило предположить, что у этих пациентов повреждения были частично вызваны аномалиями церебрального сосудистого русла. Mahle и соавт. [38] также описали дооперационное повреждение мозга, выявленное при МРТ, у 24 новорожденных с тяжелыми ВПС. ПВА была обнаружена у 16% детей, инфаркты — у 8%. У более чем 50% детей при МРС было выявлено повышение уровня лактата.

Есть предположение, что глиальный белок S100B является маркером церебральной ишемии. У взрослых повышение содержания этого протеина после кардиохирургических операций, особенно после остановки кровообращения при гипотермии, имеет корреляционную связь с поражением головного мозга и нервно-психическими последствиями [50]. Было установлено, что у новорожденных нормальный уровень белка S100B в ≈ 10 раз выше, чем у взрослых [51]. В этом исследовании новорожденным с ВПС до операции определяли базовый уровень белка S100B. Он был равен уровню в контрольной группе здоровых новорожденных. В послеоперационном периоде уровень белка возрастал и достигал максимума у младенцев, которым коррекцию ТМА проводили в условиях остановки кровообращения (т.е. при использовании АИК). В другом исследовании было обнаружено повышение уровня белка S100B у детей с ВПС [52]. Уровень его снижался через 24 час после паллиативной или радикальной операции. У детей с усиленным

легочным кровотоком был более высокий уровень белка S100B, чем у детей с цианозом. Дети с СГАС имели самый высокий уровень до операции, а концентрация белка S100B имела обратную зависимость от размера восходящего отдела аорты. Эти данные позволили предположить, что объем антеградного потока в аорте у плодов и детей с СГАС может влиять на церебральную перфузию в дооперационном периоде.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Методы мониторинга

Мониторинг периоперационного неврологического статуса у новорожденных, детей грудного возраста и более старших детей с ВПС часто бывает затруднительным из-за гемодинамической нестабильности, введения седативных препаратов и миорелаксантов. Существует несколько способов оценки неврологического статуса, которые могут быть с успехом использованы даже у новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Церебральные аномалии и текущие неврологические повреждения можно выявить с помощью УЗИ головного мозга у кровати больного и 20-канальной записи ЭЭГ. Данные БИК-спектроскопии при мониторинге оксигенации тканей могут служить предиктором многих патологических состояний, например апноэ, цианоза, синдрома внезапной смерти, брадикардии, артериальной гипотонии, бессимптомной церебральной гипоксии, асфиксии и судорожной активности [53–58].

БИК-спектроскопия определяет ауторегуляцию МК по реакции сосудов головного мозга на CO_2 , на изменения содержания HbO_2 и HbT . Было показано, что эта реакция имеет тесную корреляционную связь с неврологическим статусом и последующими клиническими исходами. Исследования показали, что БИК-спектроскопия чувствительна к нейрональной активации в ответ на сенсомоторные, зрительные и звуковые стимулы и на когнитивные задачи, а также полезна при изучении мозговой функциональной активности. Основным ограничением метода БИК-спектроскопии является невозможность мониторинга церебральной оксигенации в отделениях интенсивной терапии и операционных в режиме реального времени. При отсутствии информации о длине траектории инфракрасного импульса можно определить церебральную оксигенацию лишь относительно некоего базового уровня. Недавние разработки, включавшие одновременный анализ 3 различных по длине траекторий, были направлены на достижение возможности оперативно подсчитать ТОИ. В экспериментах на животных показано, что ТОИ является предиктором неврологического повреждения и может быть использован в режиме реального времени для коррекции терапии с целью улучшения церебральной оксигенации [59, 60].

В исследовании 36 поросят Sakamoto [60] непрерывно оценивал ТОИ во время остановки кровообращения в различных условиях: при температуре 15 и 25°C, гематокрите 20 и 30% и времени кровообращения сердца 60, 80 или 100 мин. Неврологическое восстановление оценивали по наличию неврологического дефицита и шкале оценки общего состояния, а гистологическое исследование головного мозга при

аутопсии провели на 4-й день после вмешательства. TOI снижался до минимальных значений во время остановки кровообращения, а время снижения до минимального значения было короче при низком уровне гематокрита и высокой температуре. Время от самого низкого уровня TOI до реперфузии коррелировало с наличием поражения головного мозга, что определялось гистологически и при неврологическом осмотре. Все животные, у которых TOI на минимальном уровне сохранялся < 25 мин, поражений не имели. Короткое время самого низкого уровня TOI, вероятно, ограничено длительностью анаэробного метаболизма в головном мозге во время остановки кровообращения для сведения к минимуму тяжести поражения мозга. Данные этого исследования позволяют предположить, что мониторинг TOI во время искусственного кровообращения или его остановки является попыткой свести к минимуму время самого низкого уровня TOI, что может улучшить неврологический исход у пациентов после операции на сердце.

Мониторинг с помощью БИК-спектроскопии в комплексе с ультразвуковой доплерографией средней церебральной артерии и ЭЭГ используют во время операций с АИК у взрослых [61–63]. Есть сообщения о пригодности этих методов для мониторинга состояния детей. Edmonds и соавт. [63] сообщили, что регионарная церебральная сатурация кислородом при измерении с помощью БИК-спектроскопии в сосудах, где происходит газообмен, особенно в венах, отражает доставку кислорода в головной мозг и его потребность в кислороде. На потребность в кислороде влияют уровень CO_2 , гемоглобина, объема крови и состояние ауторегуляции МК. Повышение уровня CO_2 , гемоглобина и объема крови в операционной улучшает уровень регионарной церебральной сатурации кислородом. Показано, что гипотермия снижает ауторегуляцию МК при артериальной гипотонии. Эти факторы следует учитывать во время использования АИК и остановки кровообращения в условиях гипотермии. Austin и соавт. [64] и Andropoulos и соавт. [65] говорят о пользе в педиатрической практике мониторинга с помощью БИК-спектроскопии в сочетании с ультразвуковой доплерографией и ЭЭГ в операционной.

Austin и соавт. [64] обнаружили значительные изменения церебральной перфузии или метаболизма у 70% из 250 детей, в отношении которых проводили мониторинг. Был использован алгоритм вмешательств для выявления и коррекции аномалий МК, таких как вмешательство при сниженной церебральной перфузии, сниженной оксигенации и сниженной седации (рис. 15–6). Было установлено, что медицинские вмешательства, в результате которых менялась тактика терапии, были обоснованными у 74% пациентов с нарушениями, впервые выявленными при мониторинге. Патологические неврологические показатели (судороги, расстройства двигательной сферы, речи и зрения) значительно чаще встречались у пациентов, которым коррекцию терапии не проводили. Нарушения были у 7% пациентов с нормальными параметрами при мониторинге, у 6% пациентов, у которых изменения параметров мониторинга инициировали вмешательство, и у 26% пациентов, по отношению к которым никакого вмешательства не проводили. Исследователи [64] предположили, что нейрофизиологический мониторинг и вмешательства для коррекции выявленных нарушений уменьшают частоту послеоперационных осложнений. Такие вмешательства нуждаются в дальнейшей оценке для подтверждения целесообразности их проведения во время операций по коррекции ВПС у детей.

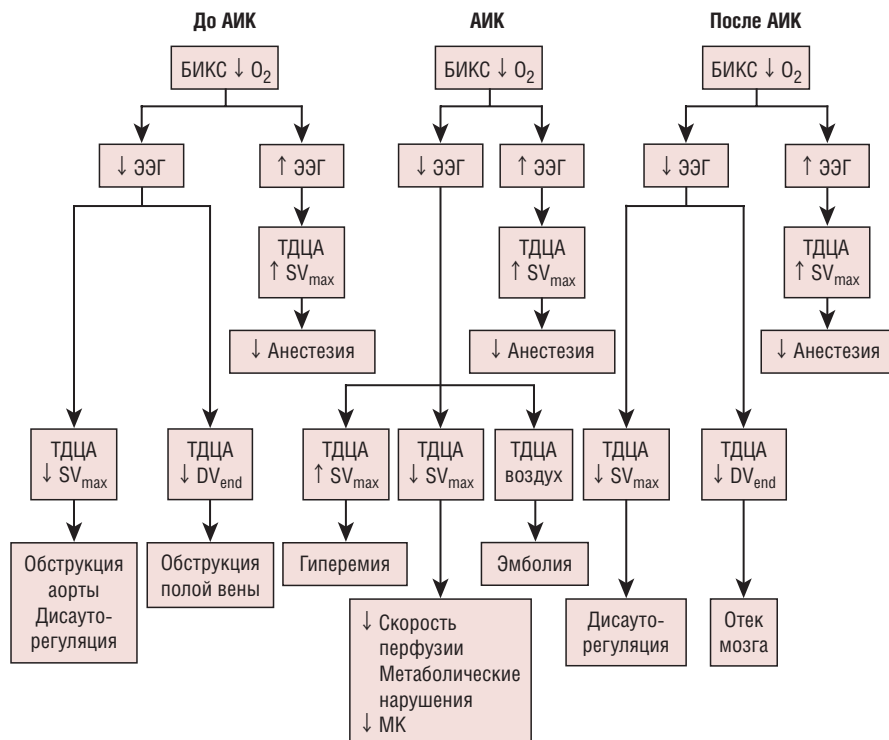


РИС. 15–6 Алгоритм вмешательств во время операции на основе показателей близкой к инфракрасной спектроскопии (БИС), транскраниальной доплерографии церебральной артерии (ТДЦА) и электроэнцефалографии (ЭЭГ). SV_{max} — максимальная скорость систолического потока; DV_{end} — конечная скорость диастолического потока; АИК — аппарат искусственного кровообращения; МК — мозговой кровоток [Austin EH, Edmonds HL, Auden SM, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:707–717].

Интраоперационные факторы, влияющие на исход у детей с ВПС

Группа исследователей из Boston Children's Hospital в 3 проспективных рандомизированных клинических исследованиях [66–68] показала, что контроль pH, гематокрита, времени остановки кровообращения и использование искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью могут улучшить нервно-психические исходы у новорожденных после кардиохирургического вмешательства.

Стратегия коррекции кислотно-основного баланса

Традиционно для поддержания соответствующего кислотно-основного баланса во время остановки кровообращения в 1960-е и 1970-е гг. использовали метод STAT (Short Term Around Time). Газы крови при температуре 37°C корригировали соответственно температуре тела пациента во время охлаждения, используя номограммы, и добавляли в оксигенатор CO_2 , чтобы артериальный pH оставался на уровне 7,4. Анализ газов крови при температуре 37°C с использованием метода STAT показывает значительный респираторный ацидоз. Применение данного метода основывается на двух гипотезах.

Во-первых, было выдвинуто предположение, что во время гипотермии сдвиг кривой диссоциации гемоглобина влево, ведущий к повыше-

нию сродства гемоглобина к кислороду, можно восстановить добавлением CO_2 , который повысит доступность кислорода для тканей.

Во-вторых, считается, что CO_2 оказывает благотворное действие: селективно усиливает МК посредством дилатации церебральных сосудов.

В 1970-е гг. после исследований на *эктотермах* (животные, у которых температура тела равна температуре окружающей среды) стратегию изменили. По мере того как температура тела этих животных снижается, внутриклеточный и внеклеточный pH повышаются одновременно с повышением нейтрального pH воды. Нейтральный pH крови поддерживает свою щелочность относительно внутриклеточного pH за счет установления постоянного градиента pH при любой температуре тела. Несмотря на колебания температуры тела у таких животных, изменения pH позволяют поддерживать постоянное соотношение количества гидроксильных ионов и ионов водорода на уровне нормы (при температуре тела 37°C , постоянной концентрации CO_2 и pH крови 7,4).

Кровь главным образом буферизируется имидазольной группой, которая является частью гистидиновой аминокислоты. Коэффициент α отражает отношение диссоциированных имидазольных групп к недиссоциированным. Этот коэффициент при данной стратегии остается постоянным, отсюда и название метода кислотно-основного буферирования « α -STAT».

Метод α -STAT сохраняет ауторегуляцию МК при гипотермии во время применения АИК, тогда как метод pH-STAT, как было показано, приводит к потере ауторегуляции МК, что делает церебральную циркуляцию зависимой от АД. В условиях применения АИК чрезмерный поток может увеличить риск микроэмболии [69].

Du Plessis и соавт. [66] первыми оценили коррекцию кислотно-основного баланса. 182 ребенка были рандомизированы для проведения оперативного вмешательства либо с использованием метода α -STAT, либо pH-STAT. У детей были следующие диагнозы: ТМА, тетрада Фалло, ДМЖП, общий артериальный ствол, атриовентрикулярный канал и тотальный аномальный дренаж легочных вен. Общая хирургическая летальность составила 2% (все из группы α -STAT, а в группе pH-STAT летальность отсутствовала).

Судороги в послеоперационном периоде возникли в 9% случаев в группе α -STAT, в 2% — в группе pH-STAT. В подгруппе детей с ТМА установлено, что у пациентов из группы pH-STAT реже наблюдались ацидоз и артериальная гипотония в послеоперационном периоде, период ИВЛ у них был короче и меньше длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, чем у детей из группы α -STAT. Кроме того, в подгруппе младенцев с ТМА и тетрадой Фалло [70] после использования метода α -STAT отмечались более низкие оценки развития в возрасте 1 года, но не достигшие статистической значимости.

Wong и соавт. [71], исследуя детей с ВПС и риском церебрального обкрадывания, выяснили, что эти дети подвергались особому риску серьезных неврологических повреждений при методе α -STAT. При такой стратегии искусственного кровообращения у младенцев с атрезией легочной артерии и множественными аортолегочными коллатеральными чаще возникал хореоатетоз [71]. Также данные позволяют предположить, что метод pH-STAT имеет преимущества перед методом α -STAT в плане коррекции ВПС на фоне гипотермии.

Гемодилюция во время искусственного кровообращения

Другой показатель, который контролируют во время операции с АИК, — это гематокрит. Многие хирурги полагают, что низкий гематокрит во время гипотермии предпочтительнее для снижения вязкости крови и улучшения церебральной микроциркуляции. Другие оспаривают это мнение и утверждают, что высокий гематокрит способствует улучшению доставки кислорода и это важнее, чем реологические свойства крови. Чтобы разобраться в данном вопросе, Jonas и соавт. [68] провели рандомизированное исследование контроля уровня гематокрита у 147 младенцев во время операции по коррекции ВПС с использованием АИК в условиях гипотермии. Дети были рандомизированы в группу с поддержанием во время хирургического вмешательства уровня гематокрита 20% и в группу с уровнем гематокрита 30%. Выявились статистически значимые различия между группами как в первичных исходах непосредственно после операции с минимальными значениями сердечного индекса через 24 час после операции, так и в нервно-психическом развитии, которое оценивали по индексу психомоторного развития (ИПР) и индексу умственного развития (ИУР), определяемым по шкале развития детей раннего возраста Bayley в возрасте 1 года. В группе детей с более низким уровнем гематокрита самые низкие значения сердечного индекса были статистически существенно ниже, а значения ИПР меньше, при этом значения ИУР не различались. ИПР у 29% детей в группе низкого гематокрита был по меньшей мере на 2 SD ниже, чем в среднем в популяции, а в группе высокого гематокрита таких детей было 9%. Данное исследование позволило предположить, что поддержание гематокрита на более высоком уровне имеет преимущества при коррекции ВПС в условиях гипотермии и АИК, возможно, потому, что гемодилюция приводит к снижению церебрального перфузионного давления, повышению риска микроэмболии вследствие усиленного МК, а также снижению кислородной емкости крови, протекающей через головной мозг.

Остановка кровообращения и искусственное кровообращение с низкой объемной скоростью

Исследование Boston Circulatory Arrest Trial (BCAT) проводили с 1988 по 1992 г. для оценки остановки кровообращения и искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью. В исследование был включен 171 пациент, которым проводили коррекцию ТМА при остановке кровообращения либо при искусственном кровообращении с низкой объемной скоростью. Newburger и соавт. [67] сообщили о первоначальных результатах. Во время этого исследования использовали метод α -STAT, гемодилюцию до достижения уровня гематокрита 20% и устаревшее оборудование для искусственного кровообращения. Группа остановки кровообращения имела статистически более высокую частоту судорог, клинически проявляющихся (11% vs 0%), более высокий риск судорожной активности на ЭЭГ в течение первых 48 час после операции (28% vs 12%), значительно более длительное время восстановления нормальной активности на ЭЭГ и значительно большее высвобождение непосредственно после операции мозговых изоферментов. Длительность остановки кровообращения ассоциировалась с неблагоприятным исходом. Явные судороги были статистически значимо связаны с более длительным периодом остановки

кровообращения при построении модели логистической регрессии, в которой в качестве переменных использовали время (в минутах) и диагнозы («интактная межжелудочковая перегородка» и «дефект межжелудочковой перегородки»). Когда длительность остановки кровообращения составляла более 35 мин, у всех детей наблюдались судороги. Нарушения, выявленные во время неврологического осмотра при выписке, никак не соотносились с использованным в ходе операции методом поддержания кровообращения. В целом у 20% детей была выявлена неврологическая патология, наиболее часто проявлявшаяся в виде мышечного гипотонуса. Специфические изменения в виде очаговых или латерализованных нарушений присутствовали у 10% детей, а различия в способности контролировать экстензорную позу были у 16% детей. Периоперационные результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что, если есть возможность, вместо полной остановки кровообращения с методом α -STAT и гемодилюции с низким гематокритом следует использовать искусственное кровообращение с низкой объемной скоростью. Для защиты головного мозга идеальной считается остановка кровообращения на время не более 30 мин.

Когорту детей, включенных в исследование ВСАТ, наблюдали в динамике: через 1 год, 4 года и 8 лет после операции. По сообщениям Bellinger и соавт. [70], Wang и соавт. [71] и Bellinger и соавт. [72], их развитие в возрасте 1 года оценивали по шкале развития детей раннего возраста Bayley, а в возрасте 4 и 8 лет — по шкале интеллекта Wechsler для детей. Нервно-психическое развитие в возрасте 1 года отличалось, когда сравнивали остановку кровообращения в условиях глубокой гипотермии и искусственное кровообращение с низкой объемной скоростью. ИПР был значительно ниже в группе остановки кровообращения, чем в группе искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью (ИПР < 80 баллов 27 и 12% соответственно), и находился в обратной зависимости с длительностью остановки кровообращения.

Как показали результаты логистического регрессионного анализа, риск неврологических расстройств значительно возрастал по мере увеличения длительности остановки кровообращения. ИУР имел тенденцию к снижению в группе остановки кровообращения, однако различия не достигали статистической значимости. Применение этого метода не было связано с наличием аномалий головного мозга при МРТ. Судороги в послеоперационном периоде ассоциировались с аномалиями головного мозга, выявленными при МРТ, и с более низкой оценкой по шкале Bayley. К 4 годам жизни IQ и неврологический статус не ассоциировались с использованным во время операции методом гемодинамической поддержки, однако в группе остановки кровообращения оценка некоторых моторных функций была ниже и были более выражены расстройства речи. Судороги в послеоперационном периоде ассоциировались с низким IQ и повышенным риском неврологических нарушений. В возрасте 8 лет дети из этой группы в целом имели близкие к норме показатели по сравнению со средним значением в популяции. Нарушения касались навыков визуально-пространственного восприятия и зрительной памяти, а также внимания, владения речью, памяти, генерирования гипотез и координации при сложном пространственном ориентировании. Интересно, что в группе искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью было больше расстройств поведения, а в группе остановки кровообращения — больше

нарушений моторных функций и речи. Это уникальное лонгитюдное исследование показало, что на нервно-психическое развитие влияет множество факторов и с течением времени тяжесть патологии может меняться. Таким образом, необходимо минимизировать применение остановки кровообращения и там, где это возможно, применять искусственное кровообращение с низкой объемной скоростью.

В двух других исследованиях была выдвинута гипотеза о наличии прямой связи между длительностью остановки кровообращения и количеством баллов при оценке нервно-психического развития. Wells и соавт. [75] провели сравнение 31 пациента после кардиохирургического вмешательства с остановкой кровообращения в условиях гипотермии с их родными братьями и сестрами. Пациентов оценивали по шкале McCarthy. Результаты данного исследования позволили предположить, что каждая минута остановки кровообращения снижает оценку развития на 0,53 балла. Oates и соавт. [76] обнаружили, что каждые 10 мин остановки кровообращения дают снижение IQ на 3–4 балла. Итак, на нервно-психическое развитие детей раннего и более старшего возраста с тяжелыми ВПС влияют такие факторы, как метод поддержки кровообращения, стратегии контроля рН и уровень гематокрита [66–68]. Этот вывод является весьма обнадеживающим, т.к. эти факторы можно контролировать и тем самым улучшать исход у пациентов высокого риска.

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

От 10 до 30% детей с ВПС подвержены значительным неврологическим расстройствам после операций на сердце [77]. Как сообщается, неврологическими исходами могут быть дефицит когнитивных функций, судороги, хореоатетоз, спастический тетрапарез, двустороннее нарушение моторных функций, гемипарез [77–81]. Miller и соавт. [79] провели послеоперационное неврологическое обследование 91 ребенка после кардиохирургического вмешательства и обнаружили, что 15% из них имели клинически проявляющиеся судороги, 34% — мышечный гипотонус, 7% — мышечный гипертонус, у 5% была асимметрия мышечного тонуса, а 19% имели сниженную активность при выписке. Limperopoulos и соавт. [49] в проспективном исследовании изучали 131 ребенка с ВПС, за исключением СГАС. Нарушения в дооперационном периоде были выявлены более чем у 50% детей. Послеоперационное обследование 98 детей в возрасте 1 года и 3 лет выявило нарушения крупной и мелкой моторики у 42% детей. Дефициты легкой и средней степени тяжести были установлены более чем у 50% обследованных детей.

Нервно-психические нарушения у детей с ТМА

Это наиболее изученная в исследовании ВСАТ группа детей с заболеваниями сердца [72–74]. При анализе детей с ТМА было обнаружено, что у них есть значительные неврологические и нервно-психические нарушения. У большого количества этих детей присутствовали нарушения внимания, памяти, успеваемости, мелкой моторики, пространственного восприятия, богатства языка, генерирования гипотез.

Общий IQ не отличался от среднего значения в популяции (97 vs 100), средний IQ продуктивности был значительно меньше, чем средний вербальный IQ (95 vs 100).

Нервно-психические нарушения у детей с единственным желудочком

Дети с единственным желудочком, которым проводят серию паллиативных вмешательств, завершающихся операцией Фонтена, имеют наивысший риск нарушений развития. Кроме того, эти дети обычно из группы гипоксии и гипоперфузии головного мозга во внутриутробном периоде. Такие дети в постнатальном периоде могут иметь нарушения гемодинамики с развитием артериальной гипотонии, хронической гипоксии, тромбоэмболических осложнений, а также задержки роста и увеличения массы тела. Часто возникает необходимость проведения нескольких операций в условиях искусственного кровообращения с низкой объемной скоростью или остановки кровообращения. Дети с СГАС подвержены особому риску нарушений нервно-психического развития, частично из-за того, что для коррекции порока необходима остановка кровообращения в условиях гипотермии на длительное время (в прошлом этот период длился более 30–40 мин).

Wernovsky и соавт. [82] обследовали 133 пациента, которым в 1972–1991 гг. были проведены операции Фонтена, и установили, что у 96 из них средний общий IQ был ниже, чем среднее значение в популяции. Задержку умственного развития отметили у 8% детей. По сравнению с детьми с единственным желудочком дети с СГАС имели более низкие оценки по всем параметрам. Mahle и соавт. [83] проанализировали результаты исследований, проведенных между 1984 и 1991 гг. У 28 детей средний общий IQ был 86 (меньше, чем среднее значение в популяции). IQ продуктивности был меньше, чем вербальный IQ (83 vs 90). Общий IQ на уровне умственной отсталости выявлен у 18% детей. Неврологическое обследование 23 детей показало, что только судороги в периоперационном периоде являются предиктором низкого общего IQ. ДЦП с гемипарезом диагностирован у 17% детей, микроцефалия — у 13%, нарушения мелкой моторики — у 39%, нарушения речи — у 30% детей. Goldberg и соавт. [84] описали показатели IQ, отражающие исходы у детей с СГАС с 1989 по 1994 г. Дети с СГАС при оценке по шкале интеллекта Weschler имели общий IQ в пределах нормы, но он был меньше, чем у детей с единственным желудочком. У группы в целом IQ был 101, у детей с СГАС — 94, а у детей с единственным желудочком — 107. Социально-экономический статус, длительность остановки кровообращения и наличие судорог в периоперационном периоде — каждый из показателей при бивариантном анализе был значимым предиктором нервно-психических нарушений.

В табл. 15–2 перечислены исследования, в которых в течение длительного периода времени оценивали нервно-психический статус детей с некоторыми пороками сердца. Интерпретация данных затруднена из-за неоднородности оцениваемых групп, различных критериев включения в исследование, разного опыта хирургов, уровня медицинских учреждений и используемых хирургических техник, а также возможности применения различных инструментов при оценке исходов. Было обнаружено, что общий IQ на современном этапе при большинстве ВПС был в пределах нормальных средних показателей, однако нередко наблюдались нарушения поведения, исполнитель-

ТАБЛИЦА 15–2 Суммарный коэффициент интеллектуального развития у детей с врожденными пороками сердца

Диагноз	Общий IQ	Годы исследования	Авторы
ТМА	92 ± 12	1967–1984	Hesz и Clark [85]
	102 ± 15	1968–1972	Newburger и соавт. [86]
	100 ± 17	1972–1982	Oates и соавт. [76]
	99 ± 14	1986–1992	Hovels-Gurich и соавт. [87]
	93 ± 17	1988–1992	Bellinger и соавт. [73]
Тетрада Фалло	100 ± 17	1972–1982	Oates и соавт. [76]
ДМЖП	102 ± 12	1972–1982	Oates и соавт. [76]
Единственный желудочек	96 ± 17	1972–1981	Wernovsky и соавт. [82]
	98 ± 12	1986–1994	Uzark и соавт. [88]
	99 (исключая СГЛС)	1986–1994	Uzark и соавт. [88]
	101 ± 5	1991–1997	Goldberg и соавт. [84]
	107 ± 7 (исключая СГЛС)	1991–1997	Goldberg и соавт. [84]
СГЛС	70	1972–1981	Wernovsky и соавт. [82]
	86 (средний)	1984–1991	Mahle и соавт. [83]
	88	1986–1994	Uzark и соавт. [88]
	88 (средний)	1990–1996	Kern и соавт. [89]
	94 ± 7	1991–1997	Goldberg и соавт. [84]
ВПС/остановка сердца	91 ± 4	1972–1976	Wells и соавт. [75]
ВПС/АИК	102 ± 5	1972–1976	Wells и соавт. [75]
ВПС/ДК	97 ± 16	1993–1998	Forbes и соавт. [90]
	98 ± 15	1998–2001	Forbes и соавт. [91]
ВПС	97 ± 16	1998–2001	Forbes и соавт. [91]
ВПС/единственный желудочек	90 ± 16	1998–2001	Forbes и соавт. [91]

IQ — коэффициент интеллекта; АИК — аппарат искусственного кровообращения; ВПС — врожденный порок сердца; ДК — двухжелудочковая коррекция; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; СГЛС — синдром гипоплазии левых отделов сердца; ТМА — транспозиция магистральных артерий.

ных функций, внимания, визуально-пространственного восприятия, а также недостаточное развитие речи. Как было показано, на исход влияют метод поддержки кровообращения, длительность остановки кровообращения, уровень гематокрита, pH и температура, поэтому выявление оптимальных условий для защиты головного мозга остается важной темой исследовательских работ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения медицины, включая пренатальную диагностику, улучшение дооперационного, операционного и послеоперационного мониторинга и лечения, а также усовершенствование кардиохирургической техники, внесли свой вклад в повышение выживаемости детей с ВПС. В настоящее время перед исследователями стоит задача ответить на следующие вопросы: как нарушения гемодинамики *in utero* влияют на развитие мозга, каким образом провести операцию, чтобы добиться максимальной доставки и утилизации кислорода головным мозгом, как оптимизировать до- и послеоперационное ведение, чтобы защитить хрупкую церебральную циркуляцию и метаболизм. Оценка нервно-психического развития детей из группы высокого риска должна быть стандартной практикой, чтобы своевременно начать лечение с целью улучшения отдаленного исхода.

Благодарности

Автор выражает признательность Richard A. Jonas за его вклад в создание данной главы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clark EB: Epidemiology of congenital cardiovascular malformations. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD and Gutgesell HP (eds). *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Including the Fetus and Young Adult*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1995: 60–70.
2. Heyman MA and Rudolph AM: Effects of congenital heart disease on fetal and neonatal circulations. *Prog Cardiovasc Dis*. 15:1972; 115–143.
3. Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA and Rudolph AM: Cardiovascular response to hypoxemia and academia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol*. 120:1974; 817–824.
4. Rudolph AM: The fetal circulation and postnatal adaptation. In: Rudolph AM (ed). *Congenital Diseases of the Heart: Clinical–Physiological Considerations*, fully revised and updated second edition. New York, NY: Futura; 2001: 3–43.
5. Rosenthal GL: Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol*. 143:1995; 505–513.
6. Spiers PS: Does growth retardation predispose the fetus to congenital malformation? *Lancet*. 1:1982; 312–314.
7. Richards MR, Merritt KK and Samuels MH, et al.: Congenital malformations of the cardiovascular system in a series of 6053 infants. *Pediatrics*. 15:1955; 12–29.
8. Mehrize A and Drash A: Birth weight of infants with cyanotic and acyanotic congenital malformations of the heart. *J Ped*. 59:1961; 715–718.
9. Naeye RL: Anatomic features of growth failure in congenital heart disease. *Pediatrics*. 39:1967; 433–440.
10. Levy RJ, Rosenthal A and Fyler DC, et al.: Birthweight of infants with congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 132:1978; 249–252.
11. Khoury MJ, Erickson JD and Cordero JF, et al.: Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 82:1988; 83–89.
12. Kramer HH, Trampisch HJ and Ramor S, et al.: Birth weight of children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 149:1990; 752–757.
13. Rosenthal GL, Wilson PD and Permutt T, et al.: Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. The Baltimore–Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*. 133:1991; 1273–1281.
14. Peeters LLH, Sheldon RE and Jones MD, et al.: Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol*. 135:1979; 637–646.
15. Arbielle PH, Berson M and Maulik D, et al.: New implanted Doppler sensors for the assessment of the main fetal hemodynamics. *Ultrasound Med Biol*. 18:1992; 97–103.
16. Arbeille PH, Roncin A and Berson M, et al.: Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler-linear array system in normal and pathologic pregnancies. *Ultrasound Med & Biol*. 13:1987; 329–337.
17. Gramellini D, Folli MC and Raboni S, et al.: Cerebral–umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 79:1992; 416–420.
18. Mari G and Deter RL: Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 166:1992; 1262–1270.
19. Rizzo G, Arduini D and Luciano R, et al.: Prenatal cerebral Doppler ultrasonography and neonatal neurologic outcome. *J Ultrasound Med*. 8:1989; 237–240.
20. Wladimiroff JW, Wijngaard JA and Degani S, et al.: Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol*. 69:1987; 705–709.
21. Woo JSK, Liang ST and Lo RLS, et al.: Middle cerebral artery Doppler flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol*. 70:1987; 613–616.
22. Wladimiroff JW, Tonge HM and Stewart PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*. 93:1986; 471–475.
23. Hecher K, Campbell S and Doyle P, et al.: Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. *Circulation*. 91:1995; 129–138.
24. Fouron JC: Fetal cardiac function and circulatory dynamics — the impact of Doppler echocardiography. *Cardiol Young*. 6:1996; 120–129.

25. Makikallio K, Jouppila P and Rasanen J: Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 22:2003; 351–357.
26. Fouron JC, Gosselin J and Amiel-Tison C, et al.: Correlation between prenatal velocity waveforms in the aortic isthmus and neurodevelopmental outcome between the ages of 2 and 4 years. *Am J Obstet Gynecol.* 184:2001; 630–636.
27. Madazk R, Sen C, Uludag S and Ocak V: Doppler dynamics: their clinical significance and relationship with fetal blood gases and pH measurements. *J Obstet Gynecol.* 21:2001; 448–452.
28. Bonnin P, Guyot B, Bailliart O, Bernard C, Blot P and Martineaud JP: Relationship between umbilical and fetal cerebral blood flow velocity waveforms, and umbilical venous blood gas. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2:1992; 18–22.
29. Dubiel M, Gunnarsson GO and Gudmundsson S: Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 20:2002; 117–121.
30. Donofrio MT, Bremer Y and Schieken RM, et al.: Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Ped Cardiol.* 24:2003; 436–443.
31. Kaltman JR, Di H, Tian Z and Rychik J: Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 25:2005; 32–36.
32. Gilbert RD: Control of fetal cardiac output during changes in blood volume. *Am J Physiol.* 238:1980; H80–H86.
33. Meise C, Germer U and Gembruch U: Arterial Doppler ultrasound in 115 second and third trimester fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 17:2001; 398–402.
34. Chi JG, Dooling EC and Gilles FH: Gyral development of the human brain. *Ann Neurol.* 1:1977; 86–93.
35. Towbin JA and Roberts R: Cardiovascular disease due to genetic abnormalities. In: Schlant RC and Alexander RW (eds). *The Heart, Arteries, and Veins*, eighth edition. New York, NY: McGraw-Hill; 1994: 1725–1759.
36. Glauser TA, Rorke LB and Weinberg PM, et al.: Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 85:1990; 984–990.
37. Van Houten JP, Rothman I and Bejar R: High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full term infants with congenital heart disease. *Am J Perinatol.* 13:1996; 47–53.
38. Mahle WT, Tavani F and Zimmerman RA, et al.: An MRI study of neurologic injury before and after congenital heart surgery. *Circulation.* 106:2002; 109–114.
39. Licht DJ, Wang J and Silvestre DW, et al.: Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 128:2004; 841–849.
40. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C and Tchervenkov C: Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics.* 103:1999; 402–408.
41. Limperopoulos C, Majnemer A and Rosenblatt B, et al.: Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects. *J Child Neurol.* 16:2001; 471–476.
42. Glauser TA, Rorke LB and Weinberg PM, et al.: Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 85:1990; 991–1000.
43. Kurtzberg D, Vaughan HG, Daum C, Gellong BA, Albin S and Rothan L: Neurobehavioral performance of low-birthweight infants at 40 weeks' conceptional age: comparison with normal full term infants. *Develop Med Child Neurol.* 21:1979; 590–607.
44. Pretchtl HFR: The neurologic examination of the full term newborn infant. In: Pretchtl HFR (ed). *Clinics in Developmental Medicine*. No. 63, SIMP. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1977.
45. Brazelton TB: Neonatal behavioral assessment scale. In: Brazelton TB (ed). *Clinics in Developmental Medicine*. No. 50, SIMP with Heinman Medical. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1973.
46. Majnemer A, Rosenblatt B and Riley P: Predicting outcome in high risk newborns with a neonatal neurobehavioral assessment. *Am J Occup Therapy.* 48:1994; 723–732.
47. Majnemer A and Rosenblatt B: Prediction of outcome at school entry in neonatal intensive care unit survivors with use of clinical and electrophysiologic testing. *J Ped.* 127:1995; 823–830.
48. Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblatt B, Shevell MI, Rohlicek C and Tchervenkov C: Agreement between the neonatal neurological examination and a standardized assessment of neurobehavioral performance in a group of high-risk newborns. *Ped Rehabilitation.* 1:1997; 9–14.

49. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C and Tcheervenkov C: Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr.* 137:2000; 638–645.
50. Johnsson P: Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 10:1996; 12–16.
51. Erb MA: Heinemann MK, Wendel HP, et al. S-100 after correction of congenital heart defects in neonates: is it a reliable marker for cerebral damage? *Ann Thorac Surg.* 69:2000; 1515–1519.
52. Bokesch PM, Appachi E, Cavaglia M, Mossad E and Mee RBB: A glial-derived protein, S100B in neonates and infants with congenital heart disease: evidence for preexisting neurologic injury. *Anesth Analg.* 95:2002; 889–892.
53. Madsen PL and Secher NH: Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol.* 58:1999; 541–560.
54. Matcher SJ, Elwell CE, Cooper CE, Cope M and Delpy DT: Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Anal Biochem.* 227:1995; 54–68.
55. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE and Goldstone JC: Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth.* 82:1999; 418–426.
56. Urlesberger B, Kaspirek A, Pichler G and Muller W: Apnea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuroped.* 30:1999; 29–33.
57. van Bel F, Dorrepaal CA, Benders M, Zeeuwe P, van de Bor M and Berger HM: Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. *Pediatrics.* 92:1993; 365–372.
58. Brazy JE: Cerebral oxygen monitoring with near-infrared spectroscopy: clinical application to neonates. *J Clin Monit.* 7:1991; 325–334.
59. Hagino I, Anttila V, Zurakowski D, Duebener FL, Lidov HGW and Jonas RA: Tissue oxygenation index is a useful monitor of histological and neurological outcome after cardiopulmonary bypass in piglets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005.
60. Sakamoto T, Hatsuoaka S and Stock UA, et al.: Prediction of safe duration of hypothermic circulatory arrest by near-infrared spectroscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 122:2001; 339–350.
61. Edmonds HL, Rodriguez RA, Audenaert SM, Austin EH, Pollock SB and Ganzel BL: The role of neuromonitoring in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 10:1996; 15–23.
62. Edmonds HL: Advances in neuromonitoring for cardiothoracic and vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 15:2001; 241–250.
63. Edmonds HL, Ganzel BL and Austin EH: Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac and Vasc Anesthes.* 8:2004; 147–166.
64. Austin EH, Edmonds HL and Auden SM, et al.: Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 114:1997; 707–717.
65. Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK and Ramamoorthy C: Neurological monitoring for congenital heart surgery. *Anesth Analg.* 99:2004; 1365–1375.
66. du Plessis AJ, Jonas RA and Wypij D, et al.: Perioperative effects of alpha stat versus pH stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 114:1997; 991–1001.
67. Newburger JW, Jonas RA and Wernovsky G, et al.: A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med.* 329:1993; 1057–1064.
68. Jonas RA, Wypij D and Roth SJ, et al.: The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 126:2003; 1765–1774.
69. Jonas RA: Carbon dioxide, pH, and oxygen management. In: Jonas RA (ed). *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease.* London: Arnold; 2004: 151–160.
70. Bellinger DC, Wypij D and duPlessis AJ, et al.: Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 121:2001; 374–383.
71. Wong PC, Barlow CF and Hickey PR, et al.: Factors associated with choreoathetosis after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *Circulation.* 86(5 Suppl):1992; II118–II126.
72. Bellinger DC, Jonas RA and Rappaport LA, et al.: Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *New Engl J Med.* 332:1995; 549–555.
73. Bellinger DC, Wypij D and Kuban KCK, et al.: Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 100:1999; 526–532.

74. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA and Jonas RA: Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-TGA: the Boston circulatory arrest trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 126:2003; 1385–1396.
75. Wells FC, Coghill S and Caplan HL, et al.: Duration of circulatory arrest does influence the psychological development of children after cardiac operation in early life. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86:1983; 823–831.
76. Oates R, Simpson J and Turnbull J, et al.: The relationship between intelligence and duration of circulatory arrest with deep hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 110:1995; 786–792.
77. Volpe JJ: Brain injury and infant cardiac surgery: Overview. In: Jones RA, Newburger JW and Volpe JJ (eds). *Brain Injury and Pediatric Cardiac Surgery*. Newton, MA: Butterworth–Heinemann; 1996: 1–10.
78. Ferry PC: Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An irritating question. *Am J Dis Child.* 144:1990; 369–373.
79. Miller G, Egli KD and Contant C, et al.: Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 149:1993; 764–768.
80. Miller G, Rodichok LD and Baylen BG, et al.: EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 months or less; relationship to early neurologic morbidity. *Ped Neurol.* 10:1994; 124–130.
81. Walsh AZ, Forbes JM, Morrow D and Jonas RA: Neurologic and developmental outcomes following pediatric cardiac surgery. *Nurs Clin of N Am.* 30:1995; 347–364.
82. Wernovsky G, Stiles KM and Gauvreau K, et al.: Cognitive development following the Fontan operation. *Circulation.* 102:2000; 883–889.
83. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR and Wernovsky G: Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr.* 105:2000; 1082–1089.
84. Goldberg CS, Schwartz EM and Brunberg JA, et al.: Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr.* 137:2000; 646–652.
85. Hesz N and Clark EB: Cognitive development in transposition of the great vessels. *Arch Dis Children.* 63:1988; 198–200.
86. Newburger JW, Silbert AR, Buckey LP and Fyler DC: Cognitive function and age at repair of transposition of the great arteries in children. *New Engl J Med.* 310:1984; 1495–1499.
87. Hovels-Gurich H, Seghaye MC and Dubritz S: Cognitive and motor development in preschool and school aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 114:1997; 578–585.
88. Uzark K, Lincoln A and Lamberti JJ, et al.: Neurodevelopmental outcomes in children with Fontan repair of functional single ventricles. *Ped.* 101:1998; 630–633.
89. Kern JH, Hinton VJ and Nereo NE, et al.: Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ped.* 102:1998; 1148–1152.
90. Forbes JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Howe RJ and Jonas RA: Neurodevelopmental outcomes after biventricular repair of congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 123:2002; 631–639.
91. Forbes JM, Visconti KJ, Hancock-Friesen C, Howe RC, Bellinger DC and Jonas RA: Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation.* 106:2002; I95–I102.