



БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова

№ 2 (19)

Апрель 2013

Оригинальные статьи

Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А. и др.
Здоровье детей в возрасте 8–11 лет, перенесших тяжелую патологию перинатального периода

Ветров В.В., Иванов Д.О.
Анализ причин мертворождений в н-ской области в 2012 году

Иванов Д.О., Орел В. И., Петренко Ю.В., Зятина В.В.
Оценка межгоспитальной транспортировки новорожденных детей

Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Федосеева Т.А.
Особенности системы гемостаза у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию

Курзина Е.А., Иванов Д.О., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В.
Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояния здоровья детей в школьном возрасте

Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Фокин В.А., Иванов Д.О., Иванова Л.И., Ипатов В.В.
Соноэластографическое исследование молочных желёз: методические аспекты и дифференциальная диагностика новообразований

Клинические случаи

Прийма Н.Ф., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. и др.
Симультантное хирургическое вмешательство протезирования восходящей аорты и аортального клапана с коррекцией воронкообразной деформации грудной клетки у пациента с синдромом Марфана

Дементьева Н.А., Сурков Д.Н., Иванов Д.О. и др.
Успешный случай лечения гигантской незрелой тератомы шеи у глубоко недоношенного новорожденного

Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др.
Каскадная плазмофильтрация и фотомодификация крови у беременной с болезнью Пайра и задержкой внутриутробного развития одного плода при двойне

Обзоры литературы

Барабанова Л.В., Мосягина И.В., Романова М.В. и т.д.
Вспомогательные репродуктивные технологии и эпигенетические нарушения

Капустина О.Г., Сурков Д.Н., Иванов Д.О.
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных: современное состояние проблемы

Страницы из истории медицины

Журавлев Д.А.
Университетское медицинское образование: история и современность



БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова

Санкт-Петербург
2013

БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Зам. главного редактора
А.О. Конради
М.А. Карпенко

Vice-editors
A. Konradi
M. Karpenko

Секретарь
Н.Г. Авдонина

Secretary
N. Avdonina

Члены редакционной коллегии
Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
В.А. Барт (Санкт-Петербург)
О.А. Беркович (Санкт-Петербург)
В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург)
М.М. Галагудза (Санкт-Петербург)
Е.Н. Гринева (Санкт-Петербург)
М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)
Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)
Т.Л. Каронова (Санкт-Петербург)
М.А. Карпенко (Санкт-Петербург)
А.А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д.И. Курапеев (Санкт-Петербург)
О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А.В. Рудакова (Санкт-Петербург)
Г.Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В.Н. Солнцев (Санкт-Петербург)
Л.А. Сорокина (Санкт-Петербург)
В.А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Editorial board
E. Baranova (St. Petersburg)
E. Barancevich (St. Petersburg)
V. Bart (St. Petersburg)
O. Berkovich (St. Petersburg)
V. Vavilov (St. Petersburg)
M. Galagudza (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)
M. Gordeev (St. Petersburg)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zaritskii (St. Petersburg)
E. Zemtsovskiy (St. Petersburg)
D. Ivanov (St. Petersburg)
T. Karonova (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)
D. Kurapeev (St. Petersburg)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Rudakova (St. Petersburg)
G. Salogub (St. Petersburg)
V. Solntsev (St. Petersburg)
L. Sorokina (St. Petersburg)
V. Tsirlin (St. Petersburg)



**Федеральный Центр
сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова**

**Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Издательство
«ФОНД ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

Адрес: 194156, Санкт-Петербург,
пр. Пархоменко, д. 15, лит.Б.

Телефоны издательства: (812) 702 37 16

Бюллетень зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-38713 от 22.01.2010 г.

Тираж 1100 экз.

Тематическая рассылка по специалистам.

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»
подписной индекс 57992**

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в бюллетене, допускается
только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов.

ISSN 2078-8150

Верстка П.В. Морозов

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	4
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
<i>Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А. и др.</i> Здоровье детей в возрасте 8–11 лет, перенесших тяжелую патологию перинатального периода	5
<i>Ветров В.В., Иванов Д.О.</i> Анализ причин мертворождений в н-ской области в 2012 году	12
<i>Иванов Д.О., Орел В. И., Петренко Ю.В., Зятин В.В.</i> Оценка межгоспитальной транспортировки новорожденных детей	19
<i>Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Федосеева Т.А.</i> Особенности системы гемостаза у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию	29
<i>Курзина Е.А., Иванов Д.О., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В.</i> Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояния здоровья детей в школьном возрасте	38
<i>Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Фокин В.А., Иванов Д.О., Иванова Л.И., Ипатов В.В.</i> Соноэластографическое исследование молочных желёз: методические аспекты и дифференциальная диагностика новообразований	45
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
<i>Прийма Н.Ф., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. и др.</i> Симультантное хирургическое вмешательство протезирования восходящей аорты и аортального клапана с коррекцией воронкообразной деформации грудной клетки у пациента с синдромом Марфана	54
<i>Дементьева Н.А., Сурков Д.Н., Иванов Д.О. и др.</i> Успешный случай лечения гигантской незрелой тератомы шеи у глубоко недоношенного новорожденного	64
<i>Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др.</i> Каскадная плазмофильтрация и фотомодификация крови у беременной с болезнью Пайра и задержкой внутриутробного развития одного плода при двойне	73
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
<i>Барabanова Л.В., Мосягина И.В., Романова М.В., Корсак В.С., Иванов Д.О., Рулёв М.В.</i> Вспомогательные репродуктивные технологии и эпигенетические нарушения	77
<i>Капустина О.Г., Сурков Д.Н., Иванов Д.О.</i> Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных: современное состояние проблемы	84
СТРАНИЦЫ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ	
<i>Журавлев Д.А.</i> Университетское медицинское образование: история и современность	106



Глубокоуважаемые читатели!

Очередной номер журнала посвящен проблемам репродуктологии, акушерства и гинекологии, перинатологии и педиатрии. Развитие перинатологии, как междисциплинарного направления, определяется пониманием роли и высокой значимости неблагоприятных перинатальных факторов в этиологии и патогенезе многих хронических заболеваний, возникающих в отдаленные периоды жизни (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и многих других). Вопросы перинатальной смертности, заболеваемости во многом определяют решение демографических проблем, стоящих перед нашей страной.

Поиски путей снижения перинатальных потерь определяют направление развития дис-

циплины на современном уровне. Вопросы оптимизации тактики лечения, профилактики формирования хронических заболеваний на этапе стандартизации медицинских технологий являются залогом повышения качества оказания медицинской помощи. Редакционная коллегия благодарна читателям за поддержку и надеется, что опубликованные работы будут интересны врачам различных специальностей.

Директор Института
перинатологии и педиатрии
доктор медицинских наук
Д.О. Иванов

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 8–11 ЛЕТ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПАТОЛОГИЮ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Д.О. Иванов¹, Ю.В. Петренко¹, Е.А. Курзина¹, О.Б. Жидкова², Т.А. Федосеева¹, К.Ф. Исламова¹

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Родильный дом № 18, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, директор института перинатологии и педиатрии; *Петренко Юрий Валентинович* — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных; *Курзина Елизавета Александровна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных; *Жидкова Ольга Борисовна* — кандидат медицинских наук, врач-неонатолог, родильный дом № 18, Санкт-Петербург; *Федосеева Татьяна Александровна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных; *Исламова Кристина Фаиковна* — научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, ул. Аккуратова, д. 2, лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 702–68–55. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме

В статье представлены результаты обследования детей, перенесших патологию перинатального периода. Показано влияние анете-и интранатальных факторов риска на развитие патологии у новорожденного. Оценено психосоматическое здоровье детей в возрасте 8–11 лет, перенесших тяжелую патологию в периоде новорожденности.

Ключевые слова: новорожденные, исходы перинатальной патологии, здоровье детей.

THE HEALTH OF CHILDREN AT THE AGE OF 8–11 YEARS, HAVE SUFFERED HEAVY PATHOLOGY OF THE PERINATAL PERIOD

D.O. Ivanov, Y.V. Petrenko, E.A. Kurzina, O.B. Gidkova, T.A. Fedoseeva, K.F. Islamova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitri O. Ivanov — director of the Perinatology and Pediatrics Institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The article presents the results of the survey of children who have had a pathology of the perinatal period. Shows the effect of fetal risk factors for the development of the pathology of the newborn. Estimated psychosomatic health of children at the age of 8–11 years, have suffered heavy pathology in the neonatal period.

Key words: newborn, outcomes of perinatal pathology, child health.

Статья поступила в редакцию 01.02.13, принята к печати 15.02.13.

Основанием для данного исследования послужили несколько обстоятельств. Как известно, в медицине критических состояний существует проблема, возникшая и связанная с явными успехами этой области медицины (выживание больных, находившихся в критическом состоянии). Вначале было замечено, что после оживления или оказания каких-либо других реанимационных пособий возникает большое количество осложнений [1]. Казалось, что все это связано с несовершенством используемой техники и методик. Затем стало понятно, что дело обстоит сложнее. Оказалось, что после купирования непосредственных эффектов повреждающего фактора (травмы, ожога, эндотоксина и т.д.), на первое место в патогенезе, и, соответственно, в клинической картине выходят признаки уже не связанные с повреждающим фактором, а обусловленные «неадекватным» ответом организма на этот фактор и/или лечение. Так возникла концепция «постреанимационной болезни» [2].

И снова стало казаться, что если учесть ответ организма, и не дать ему развиваться или, по крайней мере, уменьшить его проявления, то и нежелательных последствий реанимации будет меньше. И, конечно, снова медицинская наука пошла по достаточно стандартному пути: разработка и внедрение в практику новых методов лечения, которые с одной стороны более физиологичны, а с другой — более инвазивны и агрессивны.

В 1997 году И.А. Ерюхиным [3] была сформулирована концепция «экстремального состояния организма», под которым автор, на примере травмы, понимает выполнение организмом функциональной «сверхзадачи», то есть ситуации, когда возможность срочной адаптации без вовлечения в адаптационно-компенсаторную реакцию базисных механизмов, регулирующих индивидуальную хронобиологическую программу, становится невозможной. Вероятно, это положение достаточно тесно примыкало бы к понятию «стресс», если бы не одно обстоятельство. И.А. Ерюхин подчеркивает, что в последующем организм, перенесший экстремальное состояние, становится «иным», в частности изменяется метаболизм, и, в последующем, даже на незначительные по силе воздействия следует неадекватный ответ. Вероятно, такие же изменения наблюдаются при других критических состояниях, в том числе у новорожденных детей.

Таким образом, существует глобальная проблема медицины критических состояний: как больной живет после оказания реанимации? Особенно эти проблемы актуальны для неонатальной медицины, поскольку именно в этот период жизни человека, как известно, происходят изменения в организме

ребенка (приспособление к окружающему миру), во многом определяющие в дальнейшем его жизнь (физическое и психическое здоровье, контакт с родителями, окружающими и т.д.), а также ответ организма на повреждающий агент (заболеваемость) [4–6].

Конечно, существуют и «частные вопросы». Например, в настоящее время в мире не существует единой точки зрения: имеет ли долговременные преимущества высокочастотная вентиляция легких перед обычной? Сколько сторонников — столько противников. Снижает ли применение сурфактанта, в последующем, частоту бронхолегочной патологии? Оказывает ли влияние длительная инфузионная терапия и парентеральное питание на обмен? Эффективна или нет нейротрофическая терапия? Наверное, эти и другие вопросы, возникающие у большинства врачей, можно перечислять до бесконечности. Но в настоящее время ясно — для того, что бы ответить на них с какой-то долей объективности, необходимы обширные катamnестические исследования, охватывающие пациентов, находившихся в ОРИТН. Во многом, только ретроспективная оценка, позволит оценить преимущества и недостатки «сегодняшних» терапевтических подходов. Кроме того, на наш взгляд, для того, что бы получить более-менее объективные результаты (мы не обольщаемся и отчетливо понимаем, что субъективизм присутствует в любом, даже тщательно спланированном рандомизированном исследовании, пусть «субъективизм коллектива») необходимы «сплошные выборки» за какое-то время. К сожалению, это скорее проблема нашей страны: в большинстве исследований, касающихся катamnестических исследований, больные «сгруппированы» по нозологии, исходу, произволу автора и т.д. Исходя из вышесказанного, были сформулированы цель и задачи данного исследования.

Цель исследования: анализ последствий, перенесенной тяжелой перинатальной патологии у новорожденных на основании изучения здоровья детей в отдаленном периоде.

Материалы и методы

Основной группу составили 152 ребенка, находившиеся в периоде новорожденности на ОРИТН. Критерием включения в исследование являлось наличие у ребенка в периоде ранней адаптации к внеутробной жизни состояния, требующего комплекса экстренных и интенсивных медицинских мероприятий с последующим лечением в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Все дети родились в родильных домах г. Санкт-

Петербурга и были переведены в ОРИТН ДГБ№1 в возрасте 0–7 суток жизни. Группа формировалась методом сплошной выборки, т.е. в обследование включены все дети, находившиеся на лечении в ОРИТН в данном стационаре за определенный календарный период. На момент исследования возраст детей составил 8 и 11 лет. Из 152 детей осмотрено и имеют полную медицинскую документацию 136 детей, о 16 детях имеется неполная информация, они не были осмотрены по следующим причинам: живут в другом городе или стране, родители отказались от осмотра.

В группу сравнения включены 43 ребенка соответствующего возраста с не осложненным периодом неонатальной адаптации, выписанные из роддома домой на 4–7 сутки жизни и на момент обследования посещающие общеобразовательную школу.

Анализ течения болезни в периоде новорожденности и развития ребенка до момента обследования проводился ретроспективно на основании анализа медицинской документации и собеседования с родителями.

Все дети осмотрены педиатром, неврологом, пульмонологом. Всем детям проведено ультразвуковое (почек, печени, щитовидной железы, сердца, головного мозга, селезенки) и антропометрическое (65 показателей) обследование. Инструментальные методы включали электрокардиограмму, кардиоинтервалограмму, энцефалограмму. Исследованы функции внешнего дыхания. Проведено психологическое тестирование (текст Векслера). Лабораторное обследование включало: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, агрегационную активность тромбоцитов, концентрации гормонов (СТГ, ТТГ, T_3 , T_4), некоторые параметры иммунитета. Проанализированы также данные из обменных карт беременных, историй родов, историй болезней детей. По показаниям назначалось генетическое обследование. Все родители обследованы терапевтом.

Результаты

К сожалению, постепенно отходя от принципов классической медицины и усиливая «технократическую» ее направленность, мы забываем некоторые положения, кратко сформулированные И.П.Павловым «Как определенная замкнутая вещественная система, организм может существовать только до тех пор, пока он каждый момент уравнивается с окружающими условиями», а для плода эти условия — организм матери [7]. И по сути дела все процессы, происходящие в материнском организме, как в период беременности, так и задолго до нее, в той или иной степени будут оказывать

благоприятное или неблагоприятное влияние на развитие плода.

Мы, разделяя точку зрения о ведущей роли факторов антенатального развития в возникновении патологии неонатального периода, ее характере и степени тяжести, попытались проанализировать неблагоприятные факторы ante- и интранатального периода, чтобы ответить на вопрос: почему возникли те или иные заболевания, приведшие детей на отделение реанимации в неонатальный период. Также нас интересовал вопрос, отобразились ли каким-нибудь образом особенности антенатального периода на возникновение различных форм патологии в последующем, и повлияло ли это обстоятельство на физическое развитие детей.

При ретроспективном анализе оказалось, что всего 35 % детей родилось от I беременности. Обращает на себя внимание, что, несмотря на относительно молодой возраст, все повторнородящие женщины, независимо от формы патологии у новорожденного, имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез. Это обстоятельство мы связываем с неблагоприятным течением предыдущих беременностей и родов, более того у большинства из них имелось сочетание повреждающих факторов в виде искусственных абортов (у 38 %) и самопроизвольных выкидышей (у 14 %), возможно, связанные с нарушением иммунобиологических взаимоотношений в системе «мать-плацента-плод» при данной беременности.

Кроме того, высокая частота самопроизвольных выкидышей косвенно может свидетельствовать о нарушениях иммунного и/или эндокринного статуса у женщин данной группы, вклад в генез которого могут вносить предшествующие искусственные аборты. Считаем необходимым обратить внимание, что искусственные аборты встречались от 25,6 % до 86 % женщин, в среднем у 38 %, и в некоторых группах превышали частоту встречаемости всех других неблагоприятных факторов.

С нашей точки зрения, патогенное действие повторных искусственных абортов реализуется через многие механизмы:

1) воспалительные процессы репродуктивных органов, с частой хронизацией процесса, отмеченного у 32 % женщин;

2) изосенсибилизация (гестоз, ГБН, тромбоцитопенические пурпуры и т.д.);

3) изменения иммунно-эндокринного статуса женщины, приводящие в дальнейшем к нарушению иммунологического контроля репродукции, недонашиванию и порокам развития, а также развития ИДС матери и плода. Такая точка зрения согласуется с представлением о едином иммунно-

нейроэндокринном уровне регуляции целого организма;

4) нарушение тонуса матки, способствующее возникновению нарушений сократительной способности во время родов, возникновению слабости и дискоординированности родовой деятельности, приводящей к затяжным родам;

5) микроранения стенки матки, вызывающие нарушения ее гистологической структуры, приводящие к нарушениям прикрепления плаценты с последующим развитием хронической гипоксии плода.

Все вышеперечисленные факторы, на наш взгляд, несомненно, сыграли роль в патогенезе гестоза у 29 % женщин и привели к угрозе прерывания беременности у 21 %.

Во всех группах детей обращает на себя внимание и здоровье матерей. Несмотря на относительно молодой возраст, женщин с хроническими заболеваниями в обследованных группах было около половины (46 %), хотя профиль заболеваемости изменялся в зависимости от нозологической формы и гестационного возраста у новорожденного ребенка. Так, хотелось бы обратить внимание на высокую частоту (25,6 %) заболеваний желудочно-кишечного тракта у матерей детей, впоследствии заболевших сепсисом, особенно гипозэргическим вариантом.

Обсуждая вопрос о роли заболеваний ЖКТ матери и влиянии эндотоксина на внутриутробное развитие хотелось бы подчеркнуть, что еще в 1988 году Шабалова Н.Н. на основании выполненных экспериментальных исследований показала, что эндотоксин *E. Coli* приводит к укорочению срока беременности и стимулирует продукцию ТТГ гипофизом матери и плода. Автор сформулировала концепцию, в которой «центральное место в патологии матери и плода принадлежит высокой проницаемости кишечного барьера и повышению вследствие этого содержания эндотоксина в организме беременной». Сегодня это является клинически подтвержденным фактом [8], а повышенная проницаемость кишечного барьера при травме, шоке, сепсисе рассматривается как «пусковой двигатель» полиорганной недостаточности [9, 10]. Учитывая ведущую роль грамотрицательных бактерий (являющихся преобладающими возбудителями неонатального сепсиса при гипозэргическом варианте) и их эндотоксина, мы полагаем, что повышенная проницаемость кишечного барьера матери могла служить источником поступления эндотоксина, а повышенная проницаемость у новорожденного — причиной «криптогенного сепсиса». Более 100 лет назад в 1893 году, обсуждая входные ворота инфекции у новорожденных с родильной горячкой (сепсисом), приват-доцент И.М. Львов

из Казани указывал, что «слизистая оболочка кишечного канала, в первые дни жизни ребенка, находится в состоянии физиологической десквамации и поэтому представляет раневую поверхность, через которую микроорганизмы свободно могут попасть в организм и быстро убить самого крепкого ребенка» [11]. М.С. Маслов (1946) подчеркивал: «кишечная стенка ребенка проходима для бактерий. Возможна не только энтерогенная бактериемия, но и токсемия и аутоинтоксикация» [12]. В недавно проведенных исследованиях [13–16], мы пришли к аналогичным выводам.

Заболевания желудочно-кишечного тракта могли также приводить к поступлению пищевых аллергенов и сенсибилизации матерей, способствуя возникновению иммунопатологических процессов.

При обследовании детей установлено, что основной клинической симптоматикой являются нарушения физического развития и неврологическая симптоматика. Схожие закономерности отмечены нами при обследовании детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде [17–19].

Обсуждая неврологическую симптоматику, в целом по группе можно выделить три подгруппы: — практически здоровые дети (9,2 %); пациенты с функциональными изменениями ЦНС (67,3 %), больные с органическими поражениями ЦНС (23,5 %). **В 1 подгруппу** вошли дети, у которых не отмечалось жалоб, при исследовании неврологического и соматического статуса патологии не обнаружено. При использовании методов визуализации головного мозга — органических изменений не было выявлено. **Во 2 подгруппе** больных отмечались эпизоды головной боли, головокружения, обморочные состояния, гипервозбудимость, энурез, невроз навязчивых движений, термоневроз, проблемы поведения и обучения. В неврологическом статусе присутствовала микроочаговая симптоматика, в виде вертебрально-базилярной недостаточности, у 12 больных выраженной. При нейросонографии (подтвержденными данными КТ и МРТ головного мозга у 8,2 %) выявлена асимметрия боковых желудочков, причем в половине случаев имелось превышение размеров возрастной нормы с преобладанием левого желудочка. **В 3 подгруппу** вошли пациенты с выраженной задержкой психоречевого развития, нарушением мелкой моторики и двигательной активности (ДЦП, резидуально-органические изменения головного мозга).

Основные клинические признаки в зависимости от частоты, в целом по группе, распределились следующим образом: укачивание в транспорте (88 %); гипервозбудимость (66 %), головные боли (60 %); проблемы поведения и обучения (32 %); голово-

кружения (32 %); обморочные состояния (22 %); нарушения сна (12 %); нарушения мелкой моторики (10 %); нарушения зрения (10 %); снижение слуха (10 %); судорожный синдром (8 %). Таким образом, можно констатировать, что в клинической картине у пациентов преобладают жалобы на дисфункцию вестибулярного аппарата, нестабильность регуляции сосудов головного мозга. Интересным фактом, по нашему мнению, является высокая частота детей (20 %) с ведущей левой рукой, что превышает общепопуляционные показатели в 2,5 раза.

Если же рассматривать неврологические расстройства, в зависимости от патологии неонатального периода, то наиболее часто они отмечены у больных с сепсисом (86 %). У детей, перенесших асфиксию и пневмонию, они встречаются реже: 76 % и 72 % соответственно.

Представляют интерес, на наш взгляд, и данные физического развития обследованных детей. Дисгармоничное развитие установлено у 68,4 % в группе детей с постгипоксическим синдромом, у 33,3 % в группе детей, перенесших пневмонию в неонатальный период, у 78 % с сепсисом. Половина детей с дисгармоничным развитием перенесли острую тяжелую интранатальную асфиксию. У детей с гармоничным развитием тяжелой асфиксии в анамнезе не отмечено.

Мы также проанализировали зависимость физического развития от особенностей течения антенатального периода, длительности проведения ИВЛ и пребывания ребенка на отделении реанимации. У 52 % с дисгармоничным развитием длительность ИВЛ была более 6 суток, а время пребывания на реанимации составило более 8 суток. У 86 % детей с гармоничным развитием длительность ИВЛ составила не более 4 суток, а время пребывания на реанимации не превышало 7 дней.

Анализ антенатальных факторов риска выявил высокую значимость наличия хронических заболеваний матери и гестоза для последующего дисгармоничного физического развития детей. Хронические заболевания встречались в 2 раза чаще, а гестоз в 3,5 раз чаще у матерей, имеющих детей с дисгармоничным развитием, чем у матерей, имеющих гармонично развитых детей. Выкидыши (у 30 %), аднекситы (у 14 %), эндокринопатии (у 30 %) отмечены только у матерей детей с дисгармоничным развитием. Внематочная беременность и токсикоз в анамнезе встречались в 2,9 раза чаще также у матерей, дисгармонично развитых детей.

Нами не выявлена корреляция между сроком гестации и нарушением физического развития в возрасте 8 лет.

Большой интерес, на наш взгляд, представляют следующие факты. Вне зависимости от формы неонатальной патологии, у детей, получавших к 15 дню жизни сбалансированное адекватное питание (энтеральное или парентеральное), гармоничное развитие отмечено у 74 % (мезосоматотип — у 64 % детей). У детей, не получавших к 15 суткам адекватное питание, гармонично развитых — 45 %. Если ребенок начинал получать адекватное питание к 20 дню жизни, то в такой группе количество дисгармонично развитых детей составило 68 %, и у 72 % детей в этой группе отмечено развитие по макросоматотипу (склонность к ожирению).

Выявлена повышенная частота пороков развития в группе детей с пневмонией — у 21 % и у 52 % детей, перенесших сепсис в периоде новорожденности. Это значение превышает популяционную частоту пороков развития в 30–50 раз, что еще раз указывает на крайне неблагоприятное течение антенатального периода у детей с генерализованным течением инфекционного процесса и отражает нарушение морфологической и функциональной дифференциации органов плода, определяющие высокую заболеваемость и смертность детей в неонатальном периоде.

Обращает на себя внимание высокая частота дополнительных сердечных хорд (20,4 %) и пролапса митрального клапана (9,2 %) у обследованных детей, в целом по группе. К сожалению, в настоящее время к этим морфологическим изменениям относятся, на наш взгляд, без должной настороженности, хотя, как известно, у взрослых первое рассматривают, как фактор риска возникновения нарушений ритма, а второе — как риск внезапной смерти. Считаем необходимым отметить, что в свое время и в нашей стране рассматривали такие находки как ВПС, что вероятно, в определенном смысле, оправданно.

Пороки развития ЖКТ (у 25 %) и почек (у 16 %) наиболее часто встречались у больных, перенесших сепсис. Спаечная болезнь, как осложнение оперативного лечения порока развития ЖКТ, развилась у 1 ребенка.

Множественные (более 5) малые пороки развития (стигмы дизэмбриогенеза) диагностированы у 38 % детей, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию, у 35,7 % детей, имевших локальные очаги (пневмонию) в неонатальный период, у 42 % детей, переболевших неонатальным сепсисом. Синдром Альпорта диагностирован у 1 ребенка. Обращают на себя внимание множественные стигмы соединительнотканного дизэмбриогенеза, в среднем у 30 % детей, независимо от формы неонатальной патологии. Частичная атрофия зрительных нервов развилась у 2 детей.

К 8 годам жалобы на нарушения функций ЖКТ предъявляют 40 % осмотренных детей. У большинства пациентов время появления жалоб совпадает с началом обучения в школе и сочетается с аномалиями строения желчного пузыря. При проведении УЗИ у 35 % детей отмечены деформации желчного пузыря, у 6,6 % пациентов — диффузные изменения ткани поджелудочной железы. Интересно, что у 70 % детей, имеющих деформацию желчного пузыря, клинически выявлены и другие признаки наследственных коллагенопатий.

Наличие хронических очагов инфекции в возрасте 8–11 лет выявлено у 38 % детей, перенесших интранатальную асфиксию, у 35,7 %, перенесших пневмонию, у 14 %, переболевших сепсисом.

Анемия до 3 лет встречалась у 23 % обследованных детей. Высокая частота (24 %) геморрагического синдрома по сосудисто-тромбоцитарному типу, возможно связанного с наследственной тромбоцитопатией, наиболее часто отмечалась у детей, перенесших инфекционный процесс в неонатальный период.

Заключение

Тяжелая патология ЦНС (детский церебральный паралич и эпилепсия) выявлены у детей, перенесших сепсис и тяжелую интранатальную асфиксию.

Необходимо учесть, что в 34 % семей за рождением ребенка следовал развод родителей, что приводило к неблагоприятному социальному статусу и, как следствие, к невротизации детей, прогрессированию задержек психического развития, развитию вторичных ИДС с возникновением хронических очагов инфекции. Только 4 женщины из обследованных семей, решили родить второго ребенка.

На основе анализа антенатальных факторов риска мы пришли к заключению о существенном вкладе генетических факторов и изменений в иммунобиологических взаимоотношениях мать-плод в последующие нарушения физического развития детей. Установлена связь между характером антенатальной патологией и нарушением физического развития.

В заключении, считаем необходимым подчеркнуть, что даже на такой маленькой выборке можно прийти к заключению, что практически ни один из обследованных детей не попал на отделение реанимации «случайно». Все дети имели огромное количество факторов риска, возникших как в антенатальный период, так и задолго до него, и связаны они прежде всего со здоровьем матери. Поэтому, нам кажется, что главная проблема неона-

тологии сформулирована давно русской классической медициной: «Каждую девочку необходимо рассматривать как будущую мать». Вероятно, ряд наших проблем мы сможем решить усиливая профилактическую направленность нашей медицины, что мы, к сожалению, в последние 10–15 лет существенно утратили.

Литература

1. *Неговский В.А.* Восстановление жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или в периоде клинической смерти. Под ред. В.В. Парина. — М.: Медгиз, 1943. — 172 с.
2. *Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С.* Постреанимационная болезнь. — М.: «Медицина», 1979. — 383 с.
3. *Ерюхин И.А., Шляпников С.А.* Экстремальное состояние организма. — М.: «Эскулап», 1996. — 288 с.
4. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н.* Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2000. — № 3. — С. 22.
5. *Иванов Д.О.* Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // Детская медицина Северо-Запада. 2011. — Т. 2, № 1. — С. 68–91.
6. *Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Федосеева Т.А.* Гипергликемии у новорожденных // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 3. — С. 4–12.
7. *Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Мавропуло Т.К., Петренко Ю.В.* Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22–27 недель // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 3. — С. 14–19.
8. *Ахмина Н.И.* Перинатальная охрана здоровья детей с конституциональной предрасположенностью к заболеваниям / Автореф. дис. д-ра мед. наук. — Москва, 2000. — 37 с.
9. *Mangotti L.J., Deitch E.A.* Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure // J. Burn. Care Rehab. — 2005. — № 25. — P. 383–391.
10. *Gosain A., Gamelli R.L.* Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis // J. Burn. Care Rehabil. — 2005. — № 26. — P. 85–91.
11. *Львов И.М.* Винкелева болезнь новорожденных // Медицинское обозрение. — 1893. — XXXX, № 14. — С. 142–154.
12. *Маслов М.С.* Детские болезни. — Л.: Медгиз, 1946. — 552 с.
13. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О.* Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003. — № 5. — С. 46–56.
14. *Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. и др.* Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1, №1. — С. 22–27.

15. *Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю.* Анализ антенатальных фактов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 1. — С. 61–68.

16. *Плоцкая Н.А., Иванов Д.О.* Патология ЖКТ у детей, перенесших неонатальную реанимацию // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 239.

17. *Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А.* Оценка органной недостаточности у новорожденных //

Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 2. — С. 43–50.

18. *Иванов Д.О.* Неврологические нарушения у недоношенных детей, перенесших инфекционно-септический процесс в неонатальный период // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 1. — С. 69–73.

19. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н.* Сепсис новорожденных // Новости фармакотерапии. — 2000. — № 7. — С. 62.

АНАЛИЗ ПРИЧИН МЕРТВОРОЖДЕНИЙ В Н-СКОЙ ОБЛАСТИ В 2012 ГОДУ

В.В. Ветров, Д.О. Иванов

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

*Ветров Василий Владимирович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии беременности и родов института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;
Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.*

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: (812) 272–89–69 E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Ветров Василий Владимирович).

Резюме

В статье приведен анализ причин мертворождений у 120 женщин одного из регионов Российской Федерации за 2012 год. Отражена роль неблагоприятных данных анамнеза, осложненного течения гестации и врачебных ошибок при ведении женщин при беременности и в родах. Антенатально погибли 85,8 % детей, интранатально — 14,2 %. Непредотвратимые потери детей были у 39 из 120 (32,5 %) женщин из-за тяжелого поражения инфекцией плода и плаценты, несовместимых с жизнью врожденных пороков развития плода. Условно предотвратимые потери плода были в 25,8 % наблюдений, предотвратимые — в 41,6 % наблюдений. К предотвратимым потерям отнесены случаи у женщин с хронической плацентарной недостаточностью на фоне анемии, гестоза, урогенитальных инфекций и ошибками при ведении беременности и родов. В работе представлены рекомендации для службы родовспоможения по снижению мертворождений в регионе.

Ключевые слова: Антенатальная, интранатальная гибель детей, плацента, анемия, гестоз, плацентарная недостаточность.

PEER ANALYZES OF CAUSES STILLBIRTHS IN N-SKY REGION FOR THE YEAR 2012

V.V. Vetrov, D.O. Ivanov

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2a Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel. (812) 272–89–69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Vasily V. Vetrov — PhD., senior researcher of physiology and pathology of pregnancy and childbirth Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

The analyzes the causes of stillbirth in 120 women of a one regions of the Russian Federation for 2012 are proved. Reflects the role of adverse anamnesis, complicated course of gestation and medical errors pregnancy and childbirth. Antenatally mortalitied 85.8 % of children, itrapartum — 14.2 %. Unavoidable loss of children were in 39 of 120 (32.5 %) women because heavy defeat by infection of the fetus and placenta, incompatible with life congenital malformations of the fetus. Conditionally avoidable loss of the

fetus were 25.8 % of cases, preventable — in 41.6 % of cases. To avoidable loss attributable cases in women with chronic placental insufficiency on the background of anemia, preeclampsia, urogenital infections and errors in the management of pregnancy and childbirth. Recommendations for obstetric services to reduce stillbirths in region are given.

Key words: Antenatal, intranatal deaths of children, placenta, anemia, preeclampsia.

Статья поступила в редакцию 01.02.2013, принята к печати 12.02.13.

Актуальность проблемы

Репродуктивные потери рассматриваются специалистами как конечный результат влияния социальных, медицинских и биологических факторов на здоровье беременной женщины, плода и новорожденного. Перинатальный период начинается с 22-й полной недели (154 дня) внутриутробной жизни плода (в этот срок в норме масса плода составляет 500 грамм) и заканчивается спустя 7 полных дней после родов [1].

Показатель мертворождаемости занимает 45–50 % среди всех потерь в перинатальном периоде и включает в себя антенатальную (смерть плода наступает до развития родовой деятельности) и интранатальную смертность (гибель плода в родах). В свою очередь, показатели мертворождаемости и ранней неонатальной смертности (наступление смерти в течение 168 часов после рождения) образуют в сумме показатель перинатальной смертности (ПС). При этом имеется закономерность: чем ниже масса тела плода, тем хуже показатели ПС в данной весовой категории. Так, наиболее высокие показатели перинатальной смертности (300–500 на 1000 родившихся) характерны для детей с массой тела до 1000 г, а показатели ПС при массе тела плода от 3000 до 3500 г. минимальны и составляют 3–7 на 1000, обычно одинаковы как для мертворожденных, так и при ранней неонатальной смертности [2] (Gary L.D. et all., 2009).

В условиях модернизации здравоохранения в РФ изучение динамики показателей мертворождения, выявление их закономерностей представляет собой актуальную задачу при решении демографических проблем.

Целью исследования было проведение экспертного анализа случаев мертворождений за 11 месяцев 2012 года в Н-ской области по причине того, что их количество по сравнению с аналогичным периодом 2011 года возросло в регионе на 30,3 %.

Материал и методы исследования

Проведена общая оценка состояния родовспомогательной службы региона. Анализ показал, что

по состоянию на 1 января 2012 года проживало 350265 женщин фертильного возраста, было развернуто 637 акушерских коек. Работало 229 акушеров-гинекологов и обеспеченность составляла 3,3 врача на 10 000 населения (в России — 5,2).

За период 2011–2012 гг. в области разработаны и внедрены следующие медико-экономические стандарты: привычное невынашивание беременности, артериальная гипертензия беременных. В 2011 году в области во всех женских консультациях открыты кабинеты по доабортному консультированию, в которых было проконсультировано 1415 женщины, из них 79 женщин сохранили беременность, за 6 месяцев.

Число родов за 2010 — 2012 годы колебалось в пределах от 15,0 до 15,8 тысяч в год, отмечена динамика к росту общего числа родов.

В области отсутствуют родовспомогательные учреждения 3-го уровня и все учреждения разделены на две группы оказания медицинской помощи: 1 группа (1-й уровень) — родильные отделения центральных районных больниц (170 коек, количество родов в 2011 г. — 2645).

2 группа (2-й уровень) — родильные дома и родильные отделения двух городов областного подчинения (464 койки, количество родов в 2011 г. — 12407).

С 2002 года на базе областной больницы функционирует акушерский дистанционный консультативный центр, осуществляющий мониторинг ведения беременных из групп риска. В 2011 году проконсультировано 298 женщин, транспортировано — 26 женщин, за 6 месяцев 2012 года проконсультировано 189 женщин, транспортировано — 17 женщин.

В целом основные показатели родовспомогательной службы (постановка беременных на учет, процент преждевременных родов, перинатальная смертность, работа акушерской, гинекологической коек, соотношение числа абортот на 100 родов и пр. в области по годам улучшаются, соответствуют, или лучше, чем в среднем по РФ.

В 2011 году показатель материнской смертности составил 6,4 (погибла 1 женщина от осложнений

язвенной болезни кишечника). За первые шесть месяцев 2012 года погибли три женщины (феохромоцитома — 1 случай, кардиомиопатия — 1 случай, преэклампсия — 1 случай). Таким образом, данный показатель в основном обусловлен наличием экстрагенитальной патологии у женщин

В учреждениях 1 и 2 уровней в достаточном объеме используются современные методы диагностики состояния плода во время беременности и родов (кардиотокография, УЗИ, на втором уровне — плюс Допплер-исследования, партограмма), в родах, в том числе при оперативных, используются региональные виды анестезии, современные шовные материалы.

Из-за недостаточного обеспечения медицинским оборудованием не внедряются стандарты по ведению новорожденных с СДР, с экстремально низкой массой тела.

Показатели мертворождаемости за период 2010 и 2011 годы составили 6‰ и 6‰ соответственно, за 6 месяцев 2012 года этот показатель увеличился до 8‰. Согласно данным анализа, основную структуру среди мертворожденных составляют: группа недоношенных новорожденных, внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, что подтверждено и нижеследующим анализом.

Проанализировано 120 историй родов, индивидуальных карт беременных, историй новорожденных. В возрасте 16–19 лет были 8,3 % женщин, в 20–29 лет — 57,5 %, в 30–39 лет — 31,7 %, 40–44 лет — 2,5 % женщин.

80 % пациенток составляли жительницы городских поселений (таблица 1)

Таблица 1

МЕСТА ПРОЖИВАНИЕ ЖЕНЩИН

Проживание	Количество женщин (%)
Города областного уровня	72 (60,0 %)
Районные города	24 (20 %)
Сельская местность	24 (20 %)
Всего	120 (100 %)

Домохозяйкой, или студенткой была каждая четвертая (32 человека; 26,7 %) женщина, а остальные 88 (73,3 %) женщин работали, в том числе на вредных производствах (резчик металла, химическое производство и др.) — 5 (4,2 %). Первобеременных было 46 из 120 (38,3 %), остальные 74 (61,7 %) женщины были повторнобеременными, у которых роды в анамнезе были у 77 % пациенток,

медицинские аборт — у 45,9 %, самопроизвольные выкидыши — у 23 %, трубная беременность — у 6,8 %. Оперативные роды были у 12 % женщин, в том числе с мертворождением — у 4,1 % (таблица 2).

Таблица 2

ФЕРТИЛЬНОСТЬ
У ПОВТОРНО БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Чем закончилась Беременность	Количество повторнобеременных женщин — 74 (%)
Медицинские аборт (1–5)	34 (45,9 %)
Самопроизвольные выкидыши (1–3)	17 (23,0 %)
Трубная беременность	5 (6,8 %)
Роды, В том числе: Кесарево сечение Мертворождение	57 (77,0 %) 9 (12,0 %) 3 (4,1 %)

Анализ показал, что у пациенток с мертворождением при настоящей беременности часто отмечали неблагоприятными данные анамнеза. Так, соматические болезни (сердечно-сосудистые, почек, органов дыхания и пр.) отмечались у 60,8 % женщин, гинекологические болезни (чаще воспалительного характера) — у 42,5 %, каждая восьмая была хронической курильщицей (чаще), алкоголичкой (таблица 3).

Таблица 3

ДАННЫЕ ПО СОМАТИЧЕСКОЙ,
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ,
ВРЕДНЫМ ПРИВЫЧКАМ В АНАМНЕЗЕ

Показатель	количество женщин — 120 (%)
Соматические болезни	73 (60,8 %)
Гинекологические болезни	51 (42,5 %)
Курение	12 (10 %)
Алкоголизм	3 (2,5 %)

Среди осложнений настоящей беременности наиболее часто отмечались анемия (36,5 %), угроза прерывания беременности (35,8 %), инфекции (ОРВИ и прочие — всего у 33,3 %), гестоз (27,5 %) (таблица 4).

Таблица 4

**ОСЛОЖНЕНИЯ
ПРИ НАСТОЯЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Осложнение	количество женщин — 120 (%)
Угроза выкидыша (стац. лечение от 1 до 3 раз)	43 (35,8 %)
Проявления гестоза, В т.ч. лечились в стационаре	33 (27,5 %) 9 (7,5 %)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	14 (11,7 %)
Анемия В т.ч. установлен диагноз	44 (36,5 %) 11 (9,2 %)
ОРВИ	17 (14,1 %)
Прочие инфекции	23 (19,2 %)

Причем, диагноз анемии и гестоза (преэклампсии) был установлен в стационаре лишь у каждой четвертой. Клиника лечившихся в стационаре от гестоза женщин включала в себя симптомы триады Цангемейстера (чаще — отеки и артериальная гипертензия, реже — протеинурию); а у наблюдавшихся амбулаторно беременных обычно отмечались патологическая прибавка массы тела, иногда в сочетании с повышением артериального давления до 130/80–140/90 мм рт. ст.

Недостаточное наблюдение, неадекватная оценка состояния беременных и отсутствие должной терапии способствовали тому, что преждевременная тотальная отслойка нормально расположенной плаценты произошла у 14 из 120 женщин (11,7 %) и лечились на тот момент в стационаре лишь 5 из них.

При анализе медицинской документации было установлено, что «прочие инфекции» включали в себя острую урогенитальную инфекцию (14 женщин — 11,7 %), ЛОР-органов (6–5 %), гепатит С (2 человека), сифилис (1 женщина).

В целом вышепредставленные данные анамнеза, течения беременности соответствовали данным литературы [1, 4–7].

Сроки беременности на момент потери плода представлены в таблице 5.

При развитии инфекционного процесса масса плодов у каждой третьей женщины превышала стандартную к сроку беременности и связывали это с «токсическим отеком плода», что подтверждалось результатами патологоанатомических заключений.

Таблица 5

**СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ МЕРТВОРОЖДЕНИИ**

Срок беременности	количество женщин — 120 (%)
22–27 недель	24 (20 %)
28–37 недель	49 (40,8 %)
38–41 неделя	47 (39,2 %)

По данным Европейской ассоциации пренатальной медицины, в 2008 году (цит. по Иванов Д.О., Евтюков Г.М, 2009) [8] общий показатель мертворождаемости составил в Германии 2,9/1000, а у родившихся в сроки 22–27 недель беременности — 1,1/1000 (37,9 %), в Англии — соответственно 3,8/1000 и 1,3/1000 (34,2 %), в Финляндии 4,1/1000 и 1,7/1000 (41,5 %), во Франции — 4,9/1000 и 1,9/1000 (38,8 %). То есть, даже в развитых странах с хорошо развитой помощью беременным и детям доля глубоконедоношенных среди мертворожденных детей составляет 34,2–41,5 %.

В анализируемых историях родов Н-ской области доля погибших детей в сроки 22–27 недель беременности составила 20 %, что возможно, связано и с недоучетом всех случаев гибели детей в этих сроки беременности (табл.5).

С другой стороны, в области антенатально погибли 105 из 120 (85,8 %) мертворожденных детей, а число доношенных детей в структуре мертворождений составило 39,2 % (таблицы 5,6). Эти показатели свидетельствуют о больших упущениях в качестве диспансеризации беременных женщин как на амбулаторном, так на стационарном этапах: общеизвестно, что, чем выше уровень оказания помощи женщинам при беременности и в родах, тем меньше показатели антенатальной, перинатальной смертности среди доношенных детей. По нашему мнению, снизить указанный показатель удастся за счет дорожной госпитализации (нуждаются 60–70 % беременных высокого риска), мониторингового контроля в родах, рационального ведения родов, расширение показаний к операции кесарева сечения. Вышесказанное, в частности, подтверждает опыт Перинатального центра г. Москвы. Так, в начале работы Центра доля доношенных детей в показателе перинатальной смертности была 35 %, а за пять лет работы снизилась до 16,7 % [9].

**АНТЕ-, ИНТРАНАТАЛЬНАЯ
МЕРТВОРОЖДАЕМОСТЬ**

Таблица 6

Мертворождение	количество женщин — 120 (%)
Аntenатальное	103 (85,8 %)
Интранатальное	17 (14,2 %)

Примечание: было 4 двойни (три после ЭКО), в одном случае погибли оба глубоконедоношенных плода, в остальных трех случаях погибли по 1 плоду, всего из двоен антенатально погибли 4, интранатально — 1.

При антенатальной гибели плодов основной причиной была внутриматочная гипоксия (кроме случаев ВПР плода) на фоне хронической плацентарной недостаточности с поражением плаценты инфекцией, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. При интранатальной гибели плод обычно погибал от асфиксии в результате осложненных родов, ошибок при родоразрешении.

Было установлено (таблица 7), что непредотвратимые потери детей были у 39 из 120 женщин, то есть, в каждом третьем случае (32,5 %). Чаще это были случаи тяжелого поражения инфекцией плода и плаценты (20 %), прерывания беременности по поводу несовместимых с жизнью ВПР (8,3 %), патологии пуповины (3,3 %). Еще в одном случае плод погиб вместе с беременной, у которой была тяжелая соматическая патология, несовместимая с гестацией.

ПРИЧИНЫ МЕРТВОРОЖДЕНИЙ

Таблица 7

Причины мертворождений	количество женщин — 120 (%)
Непредотвратимые, всего	39 (32,5 %)
В том числе:	
ВПР, несовместимые с жизнью	10 (8,3 %)
Тяжелая инфекция плода и плаценты	24 (20 %)
Патология пуповины	4 (3,3 %)
Гибель женщины	1 (0,8 %)
Условно предотвратимые	31 (25,8 %)
Безусловно предотвратимые	50 (41,6 %)

В целом, к условно предотвратимым потерям детей можно отнести случаи мертворождений у женщин с различной (чаще инфекционного характера) соматической, гинекологической патологией в анамнезе, или при настоящей беременности, у которых не выявлено каких-либо замечаний по ведению беременности и родов.

По данным литературы, предотвратимые потери плодов составляют 25–40 % от всех потерь, обусловлены недостаточным по качеству оказанием помощи беременным и роженицам, рожденным детям [10]. К предотвратимым потерям среди анализируемых случаев мертворождений в Н-ской области отнесены именно такие случаи у женщин с хронической плацентарной недостаточностью на фоне анемии, гестоза, урогенитальных инфекций и ошибками при ведении беременности и родов.

Приводим два клинических примера мертворождений, происшедших в областном центре.

Пример № 1. Пациентка С.Е.В., 29 лет, домохозяйка. В анамнезе аднексит, внематочная беременность, два медицинских аборта, двое нормальных родов. При настоящей беременности дихориальной двойней наблюдалась активно, лечилась от угрозы прерывания беременности, кольпита. Роды в 37 недель, масса плодов 3020 гр и 1400 гр. (погиб до родов). У погибшего плода выявлена внутриутробная гипоксия, глубокий аутолиз внутренних органов. Последний раз женщина была на приеме в консультации в 36 недель беременности, отпущена домой. Резкая диссоциация развития плодов и гибель 2-го плода были выявлены только в родах из-за недостаточного обследования женщины при беременности.

Пример № 2. К.И.Н., 34 лет, работает бухгалтером. Страдает ожирением 3 степени. В анамнезе одни роды, закончились экстренным кесаревым сечением по поводу тяжелого гестоза, недоношенный ребенок жив. При настоящей беременности перенесла ОРВИ, периодически повышалось артериальное давление, отмечалась патологическая прибавка массы тела. Госпитализирована в родовое отделение, лечилась от артериальной гипертензии и диагноз гестоза не выставлялся. На фоне лечения в стационаре в 35 недель произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выполнено экстренное кесарево сечение, ребенок массой 1400 грамм и длиной 43 см. погиб в родах. На вскрытии данные за перенесенную интранатальную асфиксию. Причина гибели плода — недооценка данных анамнеза, вовремя не выявленный, не пролеченный гестоз, осложнившейся отслойкой плаценты в стационаре. Факт задержки развития плода не отражен ни в клиническом, ни патологоанатомическом диагнозах.

Аналогичные ошибки выявлены при ведении женщин и в других районах области. О наличии СЗРП в целом можно было думать у 16 из 120 (13,3 %) мертворожденных, но в клинических диагнозах эта патология отмечалась лишь в каждом втором случае, а в заключениях патологоанатома — в единичных случаях.

Основные ошибки в ведении женщин:

1) На фоне в целом неплохих областных показателей по диспансеризации беременных (ранняя явка, посещаемость врачей, обследование женщин и пр.), в пяти случаях женщины не наблюдались вообще, из них у двух многорожавших роды произошли на дому.

2) При анемии и гестозе установленный диагноз и лечение при беременности имелись место лишь в каждом четвертом случае.

3) Имелись случаи родов с тяжелой патологией (двойня, тяжелая преэклампсия) в условиях районной больницы (1 уровень).

4) Во всех случаях интранатальной гибели детей были акушерские ошибки (неправильная оценка состояния женщины и плода, ошибочные назначения и действия врачей).

5) В большинстве случаев не проводится профилактика резус-иммунизации после окончания беременности.

6) Имеют место безграмотные действия врачей в учреждениях и первого, и второго уровней (наложение вакуум-экстрактора на мертвом плоде, оказание пособия по Цовьянову при недоношенном мертвом плоде, полное отсутствие практики по применению плодоразрушающих операций, что ведет к травмам промежности у женщин).

7) Патологоанатомические диагнозы не всегда соответствуют клинике (наличие СЗРП), в ряде случаев вообще нет данных по гистологии плаценты и результатов вскрытия плодов.

Практические рекомендации для снижения мертворождаемости в области:

1) Повысить качество диспансеризации беременных с полным охватом наблюдением за женщинами.

2) Усилить качество подготовки врачей акушеров-гинекологов амбулаторного звена и стационаров.

3) Учитывая, что в абсолютном большинстве случаев имеет место антенатальная гибель плодов, необходимо обратить внимание на выявление беременных высокого риска по развитию хронической плацентарной недостаточности и проведению им полноценного лечения, в том числе с включением методов эфферентной терапии и аутогемодонорства [11–14].

4) Привести обеспеченность медицинским оборудованием стационаров 2-го уровня в соответствие с современными стандартами ведения беременных, рожениц, родильниц и новорожденных, в том числе при ведении новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении;

5) Продолжить работу по внедрению современных информационных технологий и методов лучевой диагностики [15, 16];

6) Организовать в областном центре родовспомогательное учреждение 3-го уровня с оснащением его всем необходимым.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. (ред.) Акушерское национальное руководство. — М., 2009. — 1200 с.
2. Gary L. D., Mohammad Y. Y., Rachel A. H. et al., Reducing stillbirths: interventions during labour // BMC Pregnancy and Childbirth. — Vol. 9, № 1. — P. 56
3. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Прогнозирование состояния здоровья в анамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1. — № 1. — С. 22–27.
4. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003. № 5. С. 46–56.
5. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных // Медицинский академический журнал. — 2001. — Т. 1. — № 3. — С. 81.
6. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Жидкова О.Б. Особенности отдаленного анамнеза у глубоко-недоношенных детей // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2010. — № 5. — С. 14.
7. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков развития у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. — 2012. — Т. 7. № 4. — С. 60–64.
8. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. СПб., «Человек». — 2009. — С. 612.
9. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери // «Триада-Х». — М., 1997. — С. 188
10. Серов В.Н., Ветров В.В., Воинов В.А. Преэклампсия. — СПб., 2011. — С. 312
11. Ветров В.В., Дудниченко Т.А., Васильев В.Е., Иванов Д.О., Марченко К.А. Аутогемодонорство в родильном доме // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3. — № 1. — С. 65–70.
12. Васильев В.Е., Ветров В.В., Петренко Ю.В. и др. Аферезные методы в терапии беременных с резус-иммунизацией // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3. — № 2. — С. 43–46.
13. Ветров В.В., Иванова Ю.С., Васильев В.Е., Иванов Д.О. HELLP-синдром в акушерской практике // Детская

медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3. — № 2. — С. 71–77.

14. *Ветров В.В., Дудниченко Т.А., Васильев В.Е., Иванов Д.О., Сентябрева М.С.* Проблема кровотечений после кесарева сечения и предродовое аутогемодонорство // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. № 6. С. 40–45.

15. *Шмедьк Н.Ю., Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е. и др.* Магнитно-резонансная пельвиметрия — актуальный

и безопасный метод XXI века диагностики «стертых форм» узкого таза // Проблемы женского здоровья. — 2012. — Т. 7. — № 2. — С. 49–55.

16. *Рязанов В.В., Труфанов Г.Е., Шмедьк Н.Ю. и др.* Способ диагностики «стертых» форм узкого таза, дистонии плечиков и тазово-головной диспропорции у плода // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3. — № 2. — С. 14–23.

ОЦЕНКА МЕЖГОСПИТАЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Д.О. Иванов², В.И. Орел¹, Ю.В. Петренко², В.В. Зятина²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

² ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Орел Василий Иванович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения ГБОУ СПбГПМУ «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет»; *Петренко Юрий Валентинович* — кандидат медицинских наук, заведующий научно — исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Зятина Валерия Викторовна* — младший научный сотрудник научно — исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, ул. Аккуратова, д. 2, лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 702–68–55. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме

В статье отражен анализ региональной модели оказания реанимационной помощи новорожденным детям, частота возникновения критических состояний у детей, нуждающихся в лечении в условиях отделений анестезиологии-реанимации и/или интенсивной терапии стационаров III уровня. Представлены наиболее значимые клинические критерии для прогноза исходов транспортировки.

Ключевые слова: транспортировка новорожденных, реанимация новорожденных, организация помощи новорожденным.

ASSESSMENT OF THE INTER-HOSPITAL TRANSPORT OF NEWBORN CHILDREN

D.O. Ivanov², V.I. Orel¹, Y.V. Petrenko², V.V. Ziatina²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341, e-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitri O. Ivanov — director Institute Perinatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Reflected in this article the analysis of the regional model for the provision of medical assistance to newborn children, the frequency of occurrence of critical conditions in children in need of treatment in the conditions of the departments of anesthesiology-resuscitation and/or intensive care hospitals III level. Presents the most significant clinical criteria for predicting the outcomes of transportation.

Key words: transportation of newborns, neonatal resuscitation, organization of medical care for the newborns.

Статья поступила в редакцию 02.02.13, принята к печати 12.02.13.

Состояние здоровья детей является важнейшим критерием оценки благополучия общества, фактором национальной безопасности страны. Низкие показатели рождаемости, относительно высокая детская смертность, рост распространенности хронических болезней и инвалидности у детей негативно влияют на развитие общества и при затянувшихся социально — экономических преобразованиях в стране могут привести к резкому уменьшению количества здоровых детей в последующих поколениях. Снижение численности детского населения России сопровождается ухудшением качественных характеристик здоровья молодого поколения [1–7].

Вместе с тем растет количество новорожденных, имеющих различную патологию, представляющую угрозу для жизни [8]. С внедрением методов интенсивной терапии в неонатологию существенно увеличилась выживаемость новорожденных, страдающих различными витальными нарушениями [9, 10]. Однако полноценная терапия таких больных возможна лишь в условиях специализированных отделений реанимации новорожденных. Чем лучше работает система концентрации беременных высокого риска и больных новорожденных в специализированных стационарах (преимущественно III уровня), тем ниже смертность в родильных домах I уровня [11].

Это особенно справедливо для новорожденных в критических состояниях, нуждающихся в лечении в условиях специализированных отделений реанимации и интенсивной терапии. Из-за отсутствия таких отделений большинство детей, особенно новорожденных, требует перевода в лечебно-профилактические учреждения более высокого уровня. [12, 13]

Очень важными остаются вопросы касающиеся того, какие клинические критерии являются определяющими для оценки тяжести состояния новорожденных при инициации транспортировки. Безопасное время длительности транспортировки новорожденного, а также оптимального для транспортировки возраста новорожденного являются самыми важными факторами, определяющими дальнейший исход и исход [14].

Цель работы: комплексный анализ организации неонатальной реанимационной службы с предложениями по совершенствованию межгоспитальной транспортировки новорожденных детей.

Настоящее исследование проводилось на территории мегаполиса; на базе отделения экстренной и плановой консультативной медицинской помощи. Транспортировка осуществлялась из фельдшерско-акушерских пунктов, родильных домов, районных детских больниц, в отделения реанимации и ин-

тенсивной терапии III уровня. Населенные пункты располагаются на различном расстоянии (от 30 до 280 км), что отражалось на времени транспортировки.

Для решения поставленных в работе задач были специально разработаны формализованные карты анализа состояния новорожденных до, и после транспортировки с применением шкалы NTISS, анализа организационной структуры, материально-технической базы стационаров, оказывающих реанимационно-анестезиологическую помощь новорожденным и участвующих в транспортировке.

Для возможности использования шкалы NTISS в отделениях ОРИТН считаем необходимым, привести ее полностью.

Формализованная карта оценки состояния новорожденных состояла из 2 основных блоков, в которых содержалось 31 характеристика, отражающая состояние дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем новорожденного до транспортировки, и 31 характеристика, отражающая состояние новорожденного после транспортировки, так же оценивались лабораторные показатели, необходимость респираторной терапии, длительность пребывания в ОРИТ.

Статистическая обработка материала выполнялась на IBM совместимом персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0, Statgraphics v.7.0). Значимость различий сравниваемых показателей определяли с помощью критерия Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Статистический показатель считали достоверным при $p < 0,05$.

Проанализировано состояние 286 новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии и реанимации, и подвергшиеся межгоспитальной транспортировке. Был оценен исход транспортировки, длительность лечения в ОРИТ после транспортировки, длительность респираторной терапии. Новорожденные были оценены по шкале NTISS до, и после транспортировки и в зависимости от полученных результатов были разделены на 2 группы.

Группа 1 (192 чел.) — новорожденные, чьи результаты NTISS после транспортировки возросли на 10 баллов и менее. Группа 2 (94 чел.) новорожденные, чьи результаты NTISS после транспортировки возросли более чем на 10 баллов.

Одним из основных преимуществ данной шкалы является то, что NTISS является первой количественной оценочной системой, предназна-

NEONATAL THERAPEUTIC INTERVENTION SCORING SYSTEM
(неонатальная шкала эффективности лечения) (Gray J.E., Ricahardson D.K., et al.,1992)

Параметры	Перечень	Баллы
Респираторная система	дополнительный кислород	1
	применение сурфактанта	1
	уход за трахеостомой	1
	наложение трахеостомы	1
	применение постоянного положительного давления в дыхательных путях	2
	эндотрахеальная интубация	2
	механическая вентиляция легких	3
	механическая вентиляция легких с мышечной релаксацией(1)	4
	высоочастотная вентиляция легких	4
	экстракорпоральная мембранная оксигенация	4
Кардиоваскулярная система	введение индометацина	1
	Нагрузка объемом(болюсное введение растворов) (более 15 мл/кг)	1
	использование вазопрессоров (1 препарат)	2
	нагрузка объемом (более 15 мл/кг)	3
	использование вазопрессоров(более 1 препарата)	3
	резервный пейсмекер	3
	функционирующий пейсмекер	4
	кардиопульмональная реанимация	4
Лекарственная терапия	использование антибиотиков (2 и менее препарата)	1
	использование диуретиков (энтерально)	1
	использование стероидов (постнатально)	1
	использование антиконвульсантов	1
	использование аминофиллина	1
	другие внеплановые медикаменты	1
	использование антибиотиков (более 2 препаратов)	2
	использование диуретиков (парэнтерально)	2
	лечение метаболического ацидоза	3
	калий-связывающие растворы и препараты	3
Мониторинг	частое определение состояния витальных функций	1
	кардио-респираторный мониторинг	1
	венесекция (забор от 5 до 10 проб крови)	1
	строгий термоконтроль окружающей среды	1
	неинвазивный мониторинг оксигенотерапии	1
	мониторинг артериального давления	1
	мониторинг центрального венозного давления	1
	мочевой катетер	1
	строгий количественный учет введенного и выведенного	1
	активная венесекция (более 10 заборов проб крови)	2
Метаболизм / питание	зондовое питание	1
	внутривенные жировые эмульсии	1
	внутривенные аминокислотные растворы	1
	фототерапия	1
	использование инсулина	2
	инфузия концентрированных растворов калия	3
Трансфузия	внутривенный иммуноглобулин	1
	трансфузия эритроцитарной массы (менее 15мл/кг)	2
	частичная обменная трансфузия	2
	трансфузия эритроцитарной массы (более 15 мл/кг)	3
	трансфузия тромбоцитарной массы	3
	трансфузия лейкоцитарной массы	3
	повторная обменная трансфузия	3

Параметры	Перечень	Баллы
Процедуры	транспорт пациента	2
	один дренаж в грудной клетке	2
	малое оперативное вмешательство	2
	несколько дренажей в грудной клетке	3
	торакоцентез	3
	большое (полостное) оперативное вмешательство	4
	Перикардиоцентез	4
	перикардальный дренаж	4
	диализ	4
Сосудистый доступ	артериальная линия	2
	периферический венозный доступ	1
	центральный венозный катетер (линия)	2

ченной исключительно для ОРИТ, и представляет собой систему оценки сложности и агрессивности лечения. NTISS основана на положении, что чем тяжелее состояние больного (вне зависимости от диагноза), тем более инвазивным и травмирующим является лечение.

Оценка степени тяжести производилась 1 раз в сутки, ретроспективно, учитывая все примененные за истекшие сутки и используемые на момент оценки мероприятия интенсивной терапии. Подсчет NTISS в течение первых 16 часов пребывания в ОРИТ позволил придать классам тяжести больных числовое значение, причем оценка NTISS коррелировала с тяжестью состояния больных.

Тесная связь тяжести состояния больного при поступлении в ОРИТ с прогнозом еще более увеличивает область ее применения, прежде всего для оценки качества лечения, его стандарта. Корректность прогнозирования при этом, приобретает принципиальное значение.

Важность оценки тяжести состояния в ОРИТ определяется тем, что тяжесть состояния, но не сама нозологическая форма является важнейшим определяющим ближайший исход фактором. Именно оценка тяжести состояния позволяет дифференцировать больных по основному значимому качественному признаку и формировать однородные по исходной тяжести состояния группы (классы), что придает

самому понятию тяжесть состояния конкретное смысловое значение.

Настоящая беременность практически у всех женщин наступила на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. 36 (19,1 %) женщин группы 1 в анамнезе имели выкидыши, во второй группе 16 женщин (17,4 %). Медицинские аборт в гр. 1 — 96 женщин (50,5 %), в гр. 2 — 48 женщин (52,2 %), мертворожденные в гр. 1 — 12 женщин (6,3 %), в гр. 2 — 4 женщины (4,3 %).

Большинство беременных встали на учет в первом триместре — 73,5 %, во втором триместре — 14,6 %, в третьем — не более 2 %. Около 10 % женщин на учете в женской консультации не состояли. В период беременности большинство — 72,9 % женщин регулярно посещали женскую консультацию и сделали не менее 10 визитов к врачу. Недостаточное число посещений (5–9 раз) отмечено в 11,3 %. Редко посещали женскую консультацию (4 и менее визитов) — 5,8 % беременных.

Несмотря на регулярное наблюдение в женской консультации необходимо отметить, что у большинства женщин беременность протекала с прогрессированием осложнений.

Осложнения беременности представлены в табл. 1.

У большинство матерей отмечались урогенитальные инфекции: в группе 1 у 146 женщин

Таблица 1

ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Осложнения / Группа	1	2
Токсикозы	40 (21,3 %)	22 (24,4 %)
Угроза прерывания	144 (76,6 %)	72 (78,3 %)
Кровотечение во время беременности	0	6 (6,5 %)
Плацентит	12 (6,4 %)	12 (13,0 %)
Перенашивание	6 (3,2 %)	4 (4,3 %)
Многоводие	7 (7,4 %)	4 (4,3 %);
Маловодие	16 (8,5 %)	8 (8,9 %)

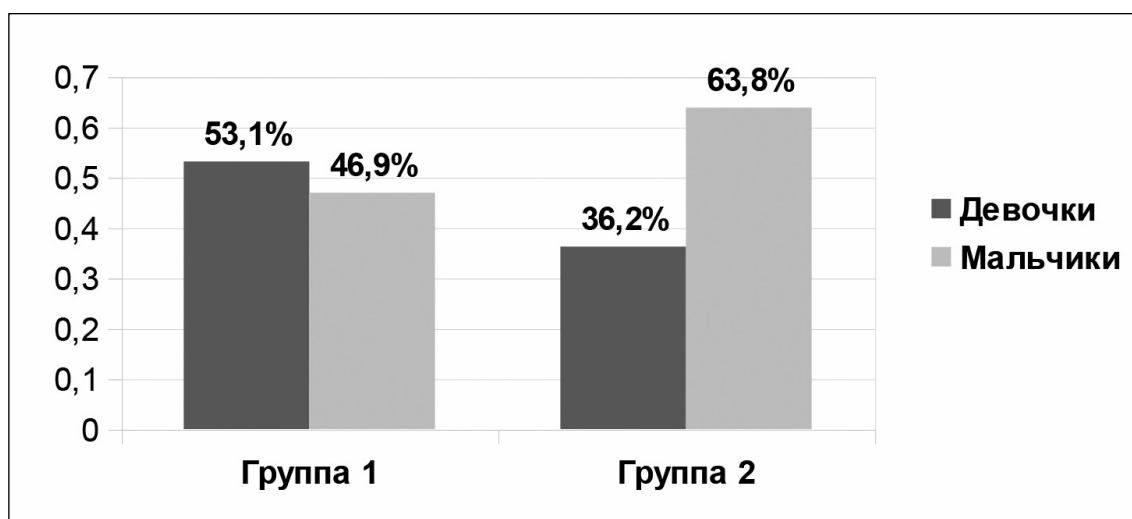


Диаграмма 1. Распределение новорожденных по полу

(76,8 %), в группе 2 у 78 женщин (84,8 %), что, возможно, являлось причиной таких заболеваний как внутриутробная инфекция, внутриутробная пневмония, сепсис новорожденных и другие. у женщин зарегистрированы и другие осложнения беременности в гр. 1 у 69 женщин (72,6 %), в группе 2 у 74 женщин (73,9 %). Также матери новорожденных страдали экстрагенитальными заболеваниями в гр. 1 в 148 случаях (78,7 %), в гр. 2 в 76 случаях (82,6 %).

Для составления социального портрета семьи родителям было предложено ответить на ряд вопросов.

Проанализировано распределение обратившихся женщин по уровню образования. Удельный вес женщин с неполным средним образованием составил 16,7 %, со средним общим образованием — 35,9 %, с незаконченным высшим или полным высшим, средним специальным образованием — 47,4 %.

Большинство респонденток жили в отдельных благоустроенных квартирах (72 %). Небольшая доля женщин (22 %) — в коммунальных квартирах или снимали жилье, 6 % — в общежитиях.

51,2 % опрошенных женщин отметили, что питаются не реже 3-х раз в сутки, 17,4 % указали

на снижение кратности питания до двух раз, 32,4 % — отметили, что питаются не регулярно, а “как получится”.

Активность в повседневной жизни, отмечена в 85,6 % случаев. Более половины семей имели садовые участки и женщины занимались сезонными сельскохозяйственными работами по выращиванию ягод и овощей для личного употребления членами семьи.

Таким образом в данной работе отмечен достаточно высокий уровень образования и социальный статус обследованных родильниц.

На исход транспортировки влияет срок гестации, масса при рождении, пол ребенка [15].

На диаграмме № 1 представлено распределение новорожденных по полу.

Во второй группе ухудшение состояния отмечено у новорожденных мужского пола.

Средняя масса при рождении в 1 группе 2684±254 грамм и средний рост 48±1,4 см, во 2 группе 2249±178 грамм и средний рост 44±2,4см. Как в первой, так и во второй группе большинство детей имели вес при рождении от 1000 до 2500 грамм, но средний вес и средний рост новорожденных 2 группы ниже, так как в ней больше новорожденных с экстремально низким весом при рождении. То

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕСА ПРИ РОЖДЕНИИ

Вес при рождении / Группа	1	2
менее 1000 гр	2 (1 %)	8 (8,5 %)
1000гр — 2500 гр.	106 (55,2 %)	48 (51,1 %)
2500 гр и более	84 (43,8 %)	38 (40,4 %)
Срок гестации	36±2	34±2
Летальность	4,1 %	6,30 %
Итого	192	94

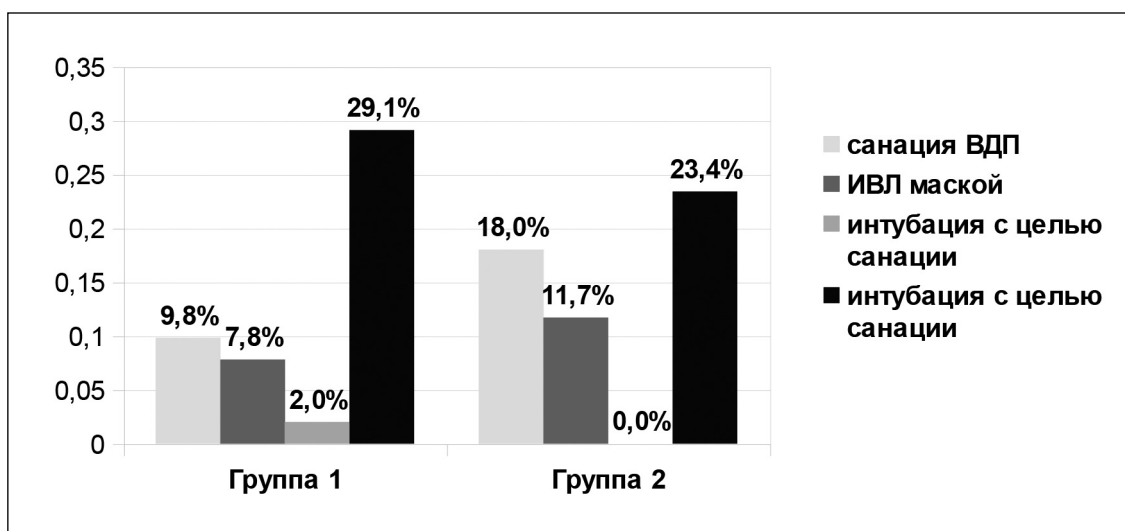


Диаграмма 2. Первичная помощь в родильном зале

есть, транспортировка оказывает более выраженное негативное воздействие на недоношенных и маловесных детей.

Распределение детей в группах в зависимости от веса при рождении представлено в табл. 2

В группе № 1–8 недоношенных новорожденных умерли после транспортировки в отделении реанимации и интенсивной терапии. Во второй группе летальность составила 6 недоношенных новорожденных. Высокая летальность новорожденных второй группы обусловлена тяжелой патологией (в том числе хирургического профиля) в сочетании с недоношенностью. Новорожденные хирургического профиля в 1 группе — 18 новорожденных (9,3 %), во 2 группе — 22 новорожденных (23,4 %).

Тяжесть состояния при рождении, обусловившая необходимость проведения первичной помощи в родильном зале (включая ИВЛ через интубационную трубку), независимо от срока гестации практически

не отличалась в группах сравнения. Объем помощи представлен на диаграмме № 2.

Следует обратить внимание на тот факт, что во второй группе процент детей, интубированных в родильном зале меньше, чем в первой группе; а детей не требующих реанимационных мероприятий сразу после рождения, больше.

Состояние новорожденных после рождения и до приезда бригады имело отрицательную динамику, что обусловлено прежде всего нарастанием дыхательной недостаточности и неврологической симптоматики. Нарастание балльной оценки шкалы NTISS было обусловлено ухудшением состояния детей. Развитие основных заболеваний потребовало увеличения объема реанимационной и интенсивной помощи.

После родов и до приезда бригады РКЦН наблюдается резкое возрастание объема инвазивной терапии. Если до 3-х часов после рождения на ИВЛ находилось менее 50 % детей в каждой из групп,

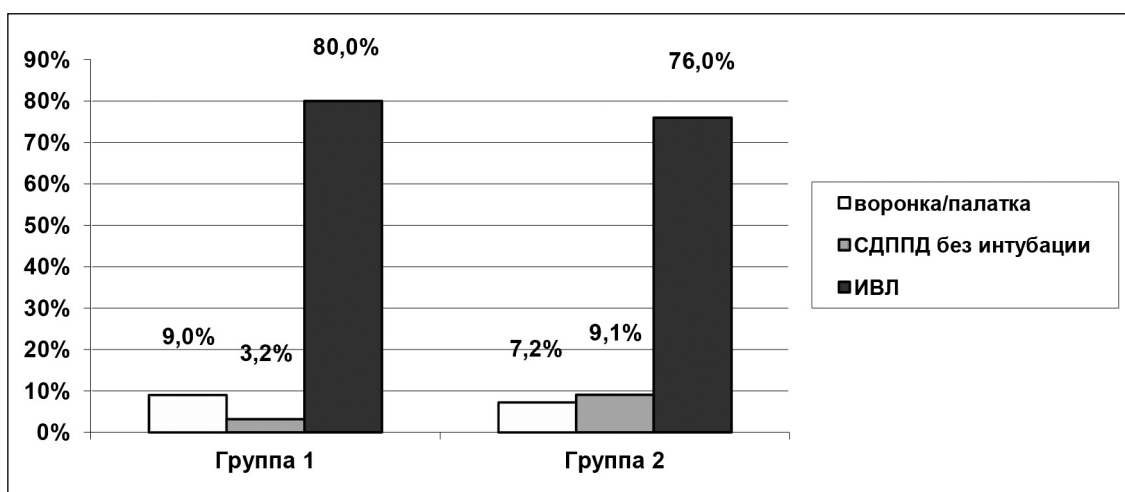


Диаграмма 3. Эффективный уровень респираторной поддержки до транспортировки

то на момент начала транспортировки, 154 (80 %) новорожденных группы 1 и 72 (76 %) группы 2 находились на ИВЛ.

Способы респираторной терапии до начала транспортировки представлены на диаграмме № 3.

После транспортировки в ОРИТ число новорожденных, нуждающихся в ИВЛ возросло и составило 162 (84 %) в группе 1 и 82 (87 %) в группе 2 (диаграмма № 4). Так же после транспортировки увеличилась частота случаев пневмотораксов в обеих группах, следующим образом: в группе 1 увеличилась на 0,5 %, в группе 2 на 4,3 %.

Преимущественное увеличение количества детей нуждающихся в более агрессивной кислородотерапии отмечено во второй группе. При этом состояние детей в этой группе было лучше. Нарастание оценки по шкале NTISS у новорожденных 2 группы может быть связано с недостаточно активной тактикой лечения до начала этапа перегоспитализации. Оказание интенсивной терапии маловесным новорожденным на современном уровне предполагает высокую степень технологического процесса и профессиональной подготовки персонала. Эти обстоятельства с учетом исключительно высокой стоимости подобного рода медицинской помощи диктуют особенности ее организации, а именно организацию отделений реанимации, интенсивной терапии и выхаживания маловесных новорожденных в условиях учреждения III уровня.

Как видно из диаграммы № 4, большинство детей при поступлении в учреждения III уровня находились на искусственной вентиляции легких. В сочетании с инфузионной терапией, лекарственной терапией, инотропной поддержкой данный объем инвазивного вмешательства определяет оценку по шкале NTISS близкой к максимальной.

Состояние детей на момент транспортировки определялось сочетанными причинами: тяжесть состояния по основному заболеванию на момент рождения, тяжесть состояния по развитию нозологической формы до этапа перегоспитализации, развитием осложнений основного заболевания.

Для определения степени тяжести состояния новорожденных мы оценили их по нескольким клиническим признакам до, и после транспортировки.

Ведущими синдромами были дыхательная недостаточность и неврологическая симптоматика.

Изменения со стороны центральной нервной нервной системы были следующими.

Судорожный синдром в структуре основного заболевания в 1 группе диагностирован у 16 новорожденных (8,3 %), во 2 группе также 16 новорожденных (17,0 %), применялась противосудорожная терапия, ряд новорожденных 2 группы после транспортировки потребовали увеличение дозы противосудорожных препаратов.

Применялась седативная и обезболивающая терапия как в первой, так во второй группе, но для достижения желаемого эффекта после или во время транспортировки ряд новорожденных требовали увеличения дозы. Реакция на раздражение менялась после транспортировки в обеих группах. В группе 1 следующим образом: до транспортировки нормальную или повышенную реакцию на раздражение имели 18 новорожденных (9,3 %), после транспортировки 6 (3,1 %); эмоциональную, но укороченную до транспортировки 19 новорожденных (9,8 %) и после транспортировки 12 новорожденных (6,25 %); слабую без эмоций реакцию на раздражение имели до транспортировки 62 новорожденных (32,2 %) и после транспортировки 78 новорожденных (40,6 %); до транспортировки

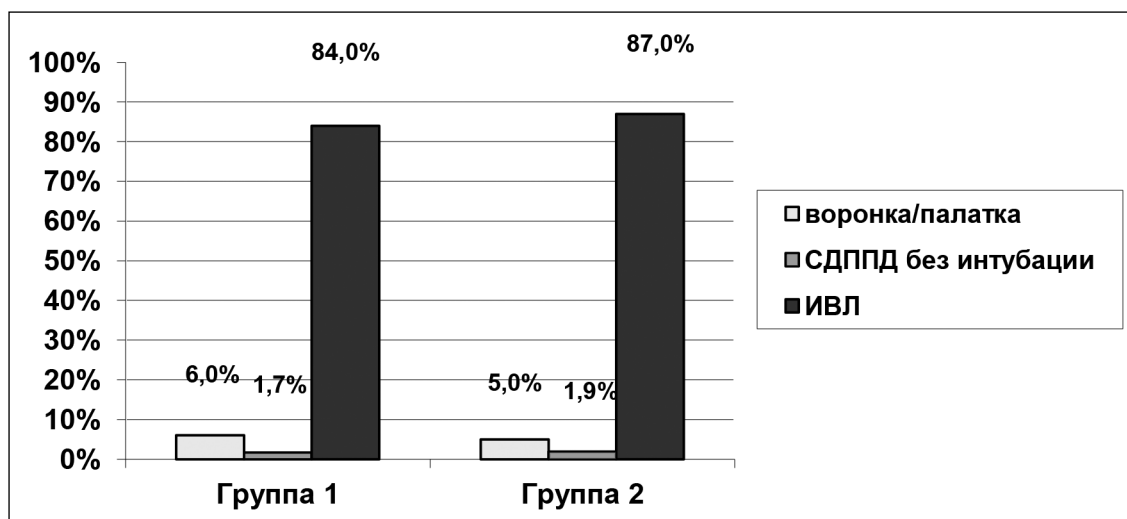


Диаграмма 4. Эффективный уровень респираторной поддержки после транспортировки

отсутствия реакции на раздражение не отмечалось не в одном случае, а после транспортировки в 4 случаях (2,08 %). Во 2 группе реакция на раздражение менялась следующим образом: до транспортировки нормальную или повышенную реакцию имели 10 новорожденных (10,6 %), после транспортировки 7 (7,4 %); эмоциональную, но укороченную реакцию до транспортировки имели 12 новорожденных (12,7 %), после транспортировки 5 новорожденных (5,3 %); слабую, без эмоций реакцию на раздражение до транспортировки имели 28 новорожденных (29,7 %), после транспортировки 36 новорожденных (38,2 %); отсутствовала реакция на раздражение до транспортировки у 2 новорожденных (2,1 %) и после транспортировки у 4 новорожденных (4,2 %). После транспортировки менялся тонус. До транспортировки в гр. 1 сниженный тонус имели 73 (25,5 %) новорожденных, а после транспортировки 86 (30,2 %) новорожденных; во второй группе до транспортировки в гипотонии были 49 новорожденных. Повышенную двигательную активность до транспортировки имели 32 новорожденных (16 %) гр. 1, и 10 новорожденных (9,6 %) группы 2, после транспортировки 10 новорожденных (5,2 %) гр.1 и 10 новорожденных (9,6 %) гр. 2. Сниженная двигательная активность до транспортировки в группе 1 встретилась в 146 случаях (73 %) и во 2 группе в 72 случаях (73,1 %), после транспортировки в гр.1 в 174 случаях (87,0 %) и во 2 группе в 73 (77,9 %) случаях. У ряда новорожденных после транспортировки нарастала очаговая симптоматика в гр.1 на 13 %, а во второй группе на 17,7 %. В обеих группах развилось изменение состояния неврологического статуса. Безусловно это связано как с действием лекарственных препаратов, так и влиянием транспортировки. В основном отмечается угнетение центральной нервной системы. Симптомы угнетения регистрировались как увеличением числа детей в обеих группах, так и качественными характеристиками.

Далее были проанализированы этапы регионализации в условиях региона. Лечебно-профилактические учреждения были разделены на три уровня: стационары I уровня, стационары II уровня и стационары III уровня. За основу такого деления мы взяли рекомендации Американской Академии Педиатрии (ААП).

К стационарам I уровня были отнесены ЛПУ, не имеющие отделения анестезиологии-реанимации и/или интенсивной терапии. В этих стационарах возможно проведение только реанимационных мероприятий и первичная стабилизация состояния пациента с последующим незамедлительным переводом пациента в стационары более высокого уровня.

Такие стационары в основном представлены родильными домами.

Стационары II уровня были представлены ЛПУ, имеющими отделения анестезиологии-реанимации и/или интенсивной терапии в которых проводятся традиционные методы интенсивной терапии (искусственная вентиляция легких, инотропная поддержка, инфузионная терапия, парентеральная нутритивная поддержка) но нет возможности использования высокотехнологичных методов лечения.

Стационары III уровня имеют в своем составе отделения анестезиологии и реанимации и интенсивной терапии, в которых было возможно применение всех современных методов интенсивной терапии с использованием высоких технологий (инвазивные диагностические процедуры, специальные режимы ИВЛ, эфферентные методы терапии и т.д.).

При разделении отделений на уровни обязательно возникает проблема транспортировки больных.

Выездная бригада детских анестезиологов-реаниматологов предназначена для оказания специализированной круглосуточной медицинской помощи наиболее тяжелым контингентам больных новорожденных и детей старше 1 месяца жизни, находящихся в ЛПУ: для транспортировки детей, нуждающихся в проведении интенсивной терапии на межгоспитальном этапе; для консультативной помощи врачам ЛПУ по лечению детей в критическом состоянии.

Количество ночных выездов (с 23:00 до 06:00) по отношению к общему числу выездов составило 246 или 30,2 %. РКБ продолжают совершать подобные выезды по жизненным показаниям из-за невозможности проведения полноценной терапии силами местных специалистов.

Количество выездов, на которых врачи РКБ работали с больным более 2 часов, составило 191 или 35,37 % по отношению ко всем выездам (включая плановые и повторные).

В последние годы количество выездов реаниматологов с целью консультации, без перегоспитализации, значительно увеличилось. Однако, в количестве транспортировок от общего числа выездов уменьшается. Что было обусловлено следующими особенностями: многие родильные дома получили газоанализаторы и аппараты для NCPAP, нехватка современной следящей и дыхательной аппаратуры в ряде родильных домов стало менее острой. Наличие сурфактанта позволяет оптимизировать тактику лечения детей с тяжелыми респираторными нарушениями. Повышается опыт и квалификационные характеристики персонала в учреждениях I и II уровня.

При возросшей заболеваемости новорожденных, а особенно при увеличении рождения детей с экстремально низкой массой увеличивается потребность в неонатальных реанимационных койках. Количественная обеспеченность неонатальными реанимационными койками в настоящее время не достигла оптимальной цифры. Несмотря на достаточно выраженную нехватку коек на реанимационных отделениях количество детей, умерших в родильных домах за последние 15 лет снизилось в 3 раза, что во многом обусловлено не только улучшением помощи новорожденным, но ранний перевод детей в отделения интенсивной терапии и реанимации. Чем лучше работает система концентрации беременных высокого риска, а соответственно, новорожденных, находящихся в критическом состоянии в специализированных учреждениях, тем меньше больных будет умирать в родильных домах первого уровня. Этот показатель также отображает возможные пути снижения неонатальной смертности, поскольку, как правило, дети, умершие в родильных домах первого уровня — это те дети, которым в этих условиях невозможно было оказать наиболее квалифицированную специализированную и своевременную помощь. Основную часть погибших в родильных домах составляют новорожденные дети с экстремально низкой массой тела.

Соответственно, возрастание количества больных требует не только увеличения реанимационных и интенсивных коек, но и создания структуры оказания помощи новорожденным в условиях крупного города, одним из звеньев которого является транспортировка больных. При этом необходимо учесть, что это звено является одним из самых важных, потому что, если транспортировка была выполнена плохо, то в дальнейшем требуются усилия по стабилизации ребенка.

Одним из недостатков оказания реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке, является отсутствие четких показаний и противопоказаний для вызова и выезда педиатрических реанимационно-консультативных бригад постоянной готовности, что препятствует принятию оптимального тактического решения и ранжированию пациентов по степени приоритетности. Следует отметить, что такое положение дел характерно и для других стран мира [16].

Немаловажным аспектом, требующим отдельного обсуждения, является необходимость формализации оценки тяжести состояния ребенка. Врачи стационаров, инициирующих вызов, должны иметь четкие критерии, позволяющие оценить тяжесть состояния ребенка любого возраста. Применяемый ранее угрозомерический подход себя исчерпал, а

предложенная нами система формализации оценки тяжести, основанная на шкале NTISS, позволяет своевременно диагностировать вовлечение витальных систем в патологический процесс, и определить доминирующую из этих систем в ухудшении состояния ребенка. Именно формализация оценки тяжести является основой единого языка для диалога между специалистами различных ЛПУ, осуществляющих лечение ребенка на разных этапах (стационары трех уровней и этап межгоспитальной транспортировки).

Выводы

Система неонатальной реанимационной помощи базируется на принципах этапности, угрозомерии, единого информационного пространства. Применение шкалы NTISS целесообразно для оценки степени тяжести новорожденного во время инициации транспортировки, для дальнейшего прогноза и исхода транспортировки.

Своевременное выявление критически больных в ЛПУ региона и своевременное принятие тактических решений, основанных как на оценке тяжести состояния больных, так и на возможностях лечебного учреждения, оптимизирует мероприятия по медицинской сортировке, способствует широкому применению выездных форм работы и ранней перегоспитализации детей в специализированные центры неотложной педиатрии.

Перегоспитализация новорожденных в критическом состоянии необходимо осуществлять реанимационно-консультативными бригадами в максимально ранние сроки. Постоянный мониторинг и коррекция жизненно важных функций обеспечивает безопасность транспортировки. Раннее предоставление специализированной реанимационной помощи сокращает сроки пребывания больных на этапе интенсивной терапии без увеличения летальности.

Организационно-методическая работа является неотъемлемой частью системы реанимационной неонатальной помощи. Основными направлениями ее деятельности являются анализ работы службы в реальном масштабе времени, выявление дефектов неотложной помощи и массовое непрерывное повышение квалификации специалистов. Установлена достоверная обратная корреляционная связь между оценкой организации службы, квалификации специалистов и материальной базы с уровнем младенческой смертности, что позволяет проводить перспективное планирование работы системы неотложной неонатологии.

Системный подход в деятельности службы неотложной педиатрии повышает качество ре-

нимационной помощи в крупном регионе. За счет рационального распределения сил и средств обеспечивается социальный (снижение младенческой смертности) и экономический эффекты.

Объективная оценка тяжести состояния позволяет выделить однородные по степени тяжести группы больных, оценить эффективность работы ОРИТ, провести сравнение деятельности нескольких ОРИТ, облегчить сопоставление эффективности различных видов терапии.

Литература

1. Лисицын Ю.П. Комплексные социально-гигиенические исследования // Социально-гигиенические исследования. — Труды института. — М. — 1973. — С. 5–14.
2. Ваганов Н.Н. Служба охраны здоровья матери и ребенка в России в 90-е годы // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 1. — С. 61–67.
3. Веселов Н.Г. Социальная педиатрия. Курс лекций. — СПб.: Ривьера, 1996. — 395 с.
4. Евтюков Г.М., Иванов Д.О. Транспортировка новорожденных детей: Учеб. пособие. — СПб.: Изд-во СПбГПМА, 2003. — 186 с.
5. Баранов А.А., Лапин Ю.Е. Принципы государственной политики по охране здоровья детей // Мат. VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии», 18–21 февраля, 2003 года. — М.: «Династия». — 2003. — С. 27.
6. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Мавропуло Т.К., Петренко Ю.В. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22–27 недель // Детская медицина Северо-Запада. — 2012 — Т 3, № 3. — С. 14–19.
7. Альбицкий В.Ю., Ананьин С.А., Сорокина А.В. организация медико-социальной помощи детям // Здравоохранение РФ. — 1993. — № 7. — С. 10–11.
8. Труфанов Г.Е., Вихтинская И.А., Фокин В.А., Иванов Д.О. Безопасная и информативная МРТ-диагностика внутриутробной патологии плода // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. — № 4. — С. 119.
9. Современные аспекты межгоспитальной транспортировки новорожденных детей с перинатальной патологией. / Орел В.И., Иванов Д.О., Кузнецова Е.Ю., Гурьева Н.А., Зятина В.В. и др. // Информационное письмо. СПб.: СПбГПМА, 2010. — 23 с.
10. Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных // 3-е издание, переработанное и дополненное. — М.: МЕДпресс-информ 2003. — 368 с.
11. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболенский А.И. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3., № 1. — С. 4–9
12. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1., № 1. — С. 22–27.
13. Орел В.И. Медико-социальные и организационные проблемы формирования здоровья детей в современных условиях : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.33 / С.-Петерб. гос. педиатр. мед. акад. — СПб., 1998. — 47 с.
14. Организация транспортировки новорожденных детей с тяжелой перинатальной патологией/ Иванов Д.О., Зятина В.В. // Вестник Авеценны. Душанбе. — 2009. — № 1. — С. 123–125.
15. Arad I., Gofin R., Baras M. et al. Neonatal outcome of inborn and transported very-low-birth-weight infants: relevance of perinatal factors // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.. — 1999. — Vol. 83, № 2. — P. 151–157.
16. Kollee L.A., Chabernaude J.-L., Van Reempts P., Zeitlin J. Perinatal transfer practices: a survey of inborn versus outborn very preterm infants admitted to European neonatal intensive care units // Prenat. Neonat. Med. — 1999. — Vol. 4, Suppl. 1. — P. 61–72.
17. Kunkel S.A. Challenges of Pediatric Medical Transport in the 21st Century Health-Care Landscape / S.A. Kunkel, R.A. Sinkin // Chest. 2007. — Vol. 132. — P. 1113–1115.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ПАТОЛОГИЮ

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина, Т.А. Федосеева

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Петренко Юрий Валентинович — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Курзина Елизавета Александровна — научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Федосеева Татьяна Александровна — старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 702–68–55. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме

В статье рассматриваются особенности показателей гемограммы у детей, перенесших патологию перинатального периода. Обследовано 169 новорожденных. Разнонаправленные характеристики гемоазиограммы определяются не только степенью тяжести, нозологической формой патологии, но и периодом течения патологического процесса. Выделена роль клинической составляющей в профилактике и определении тактики лечения геморрагических осложнений у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденный, гемостаз, геморрагии, перинатология.

PARTICULARS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN INFANTS WITH SEVERE PERINATAL PATHOLOGY

D.O. Ivanov, Y.V. Petrenko, E.A. Kurzina, T.A. Fedoseeva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitri O. Ivanov — director of the Perinatology and Pediatrics Institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The article considers the peculiarities of indicators of hemostasis in infants who underwent the pathology of the perinatal period. Examined 169 newborns. Opposite characteristics of hemostasiogram is determined not only by the degree of severity of, nosologic forms of pathology, but also the period of the course of the pathological process. The role of the clinical component of the prevention and determination of the tactics of treatment of hemorrhagic complications in the newborn.

Key words: newborn, hemostasis, hemorrhagia, perinatology.

Статья поступила в редакцию 01.02.13, принята к печати 10.02.13.

Расстройства гемостаза являются частым осложнением тяжелых форм неонатальной патологии и одной из главных непосредственных причин смерти. Общеизвестно о склонности новорожденных как к геморрагическим, так и к тромботическим осложнениям. Но этот феномен до сих пор не имеет однозначной трактовки [1–5] точно исследованы резервные возможности гемостаза как в норме, особенно у недоношенных детей [1, 6–8, 10], так и при различных формах патологии [11–13]. Кроме того, в группу риска по развитию тромбогеморрагических осложнений в перинатальном периоде относятся дети, родившиеся от матерей с осложненным гинекологическим или соматическим анамнезом [14, 15]. Сложность проблемы, отсутствие однозначных критериев оценки, исключительная ее актуальность для неонатологии, особенно для реанимационных больных, послужила основанием для данного исследования.

Материалы и методы: Обследовано 169 новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную патологию, потребовавшую нахождения в ОРИТН. 156 детей, обследовано в динамике патологического процесса (от 2 до 14 раз). Выделено 6 групп больных, отдельно в каждой рассмотрены дети с ДВС-синдромом. Группа I-дети с постгипоксическим синдромом-40 человек (IA — с тяжелым течением ($n = 18$); IB-средней степени тяжести ($n = 22$)). Группа II-дети с постгипоксическим синдромом, осложненным пневмонией ($n = 32$). Группа III-дети, заболевшие сепсисом ($n = 24$). Группа IV-дети, перенесшие ГБН ($n = 39$). Группа V-недоношенные со сроком гестации > 32 недель ($n = 16$). Группа VI-дети, перенесшие операции ($n = 18$). Для выявления механизмов компенсации в системе гемостаза в каждой группе больных отдельно анализировались дети, не имевшие геморрагий.

Количество тромбоцитов подсчитывали в фазово-контрастном микроскопе. Агрегацию тромбоцитов изучали: микроскопически и с помощью агрегометра «THROMBLITE 1006» с реагентами: АДФ, адреналин, ристомин. Все параметры гемостаза определяли с помощью реагентов «Behring». Содержание фибриногена (ФГ), фибронектина (ФН), антитромбина III (АТ-III), С1-ингибитора (С1И), $\alpha 1$ -антитрипсина (α -АТ), $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ МГ), α -фетопротеина (α ФП) — прямой радиальной иммунодиффузией. Фактор Виллебранда (ФВ) — агглютинацией лиофилизированных тромбоцитов. ФГ, II, Y, YII, IX, X, XI, XII ф. коагуляции, а также протеин С (Prot. C) и высокомолекулярный кининоген (ВМК) — энзиматическим методом. Продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) — полуколичественным методом агглюти-

нации стафилококков. XIII фактор — с помощью Rapid-реагента. Иммуноглобулины (Ig) в сыворотке — радиальной иммунодиффузией (Mancini G. et al., 1965). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК): осаждением в полиэтиленгликоле-6000 (ПЭГ), а у части детей по методике Косицкой А.С. и соавт. (1983) [16].

Результаты исследований и их обсуждение. Во всех группах имелись геморрагические расстройства. Их частота колебалась от 32 % у детей группы IB до 69 % у оперированных. Характер геморрагий соответствовал гемостазиограмме: в группе IA 55 % детей имели геморрагии, как по гематомному, так и по сосудисто-тромбоцитарному типам. Высокий процент ВЖК (22,2 %), а также кефалогематом (16,6 %) — результат геморрагической направленности, возникшей еще антенатально, вследствие внутриутробной гипоксии. Низкая агрегация, в сочетании с высоким уровнем ФВ-маркера повреждения сосудистой стенки, гипокоагуляция (удлинение АЧТВ и ТВ), снижение прокоагулянтов, прежде всего печеночных, а также дефицит основных антитромбинов подтверждает положение о недостаточности всех компонентов системы гемостаза [1, 2]. Именно в группе IA у 33 % детей развился ДВС-синдром. Его особенностью, в сравнении с ДВС у детей группы II, является повышенная агрегация тромбоцитов, что, мы расцениваем как компенсаторный механизм.

Другим компенсаторным механизмом, отмеченным у детей группы IA, является торможение фибринолиза с повышением ПГ на фоне геморрагий в периоде улучшения состояния. Ни один ребенок I гр. с ДВС не погиб.

В сравнении с подгруппой IA, у детей подгруппы IB, клинически геморрагии имели сосудисто-тромбоцитарный механизм (петехии), в то время как при тяжелом течении 50 % кожных геморрагий составляли экхимозы. В подгруппе IB ни у одного ребенка не было ВЖК. Особенностью было значительное повышение агрегации на адреналин. Особенно высока агрегация у детей с геморрагическим синдромом, что мы расценили как ответ на кровоточивость. Подобный эффект геморрагий (локальных) мы наблюдали и в других группах. Однако, подобная гиперагрегация из «защиты» может стать «поломком», что и произошло у одного ребенка в виде тромбофлебита. Эта опасность возрастает при сочетании с гиперкоагуляционным сдвигом, несмотря на повышенную активность 4-х антикоагулянтов (см. табл. 1). По нашему мнению активность антикоагулянтов обусловлена компенсаторной реакцией.

Таблица 1

**ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ ІВ ГРУППЫ В МОМЕНТ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
(ІВ(а)-БЕЗ ГЕМОРРАГИЙ, ІВ(б)-С ГЕМОРРАГИЯМИ)**

Параметры		ІВ(а)	ІВ(б)	Р
		(М ± m; n = 16)	(М ± m; n = 6)	
АЧТВ (сек)		78,0 ± 4,5+ #	52,0 ± 5,9#	< 0,05
ПТВ (сек)		14,5 ± 0,7+ #	14,3 ± 1,9	> 0,05
ТВ (сек)		18,8 ± 0,5+ #	19,9 ± ,7#	> 0,05
ФГ (г/л)		1,1 ± 0,1+ #	2,1 ± 0,5#	< 0,05
VIIф (%)		70,3 ± 2,1#	84,2 ± 0,5#	< 0,05
VIIIф (%)		89,2 ± 6,8#	114,2 ± 2,2#	< 0,05
IXф (%)		77,2 ± 2,8#	85,2 ± 10,9	> 0,05
Xф.(%)		68,2 ± 2,1	85,5 ± 1,4#	< 0,05
II ф (%)		76,8 ± 3,5	87,0 ± 1,6	< 0,05
ФН (г/л)		0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,01#	> 0,05
ФВ (%)		267,3 ± 39,9+	149,3 ± 38,2*#	< 0,05
ПДФ (г/л)		4,9 ± 1,3#	26,0 ± 8,2#	< 0,05
ПГ (мкг/л)		64,0 ± 6,0#	81,0 ± 15,0#	< 0,05
АТ-III (г/л)		0,20 ± 0,01#	0,28 ± 0,03#	< 0,05
C1-АТ (г/л)		2,37 ± 0,23#	2,64 ± 0,12#	> 0,05
Prot.C (%)		61,1 ± 3,9+	76,1 ± 4,2	< 0,05
A2-МГ (г/л)		0,56 ± 0,7+	2,56 ± 0,5+	< 0,05
C1-ИН (г/л)		0,27 ± 0,03+	0,31 ± 0,04+	> 0,05
ВМК (%)		5,3 ± 2,4	94,1 ± 3,2	> 0,05
Тромб. (тыс.х10 ⁹)		210,3 ± 20,5	203,0 ± 16,2	> 0,05
Агрегация тромбоцитов				
АДФ б.агр. (у.е.)		9 ± 1,9+	8,1 ± 1,2+	> 0,05
Ристоц б.агр. (у.е.)		23,5 ± 2,2+	18,3 ± 1,8+	< 0,05
Агрег.на адрен.(%)	2'	21,2 ± 2,8+	33,6 ± 5,9+	< 0,05
	5'	24,2 ± 7,1+	33,9 ± 3,1+	< 0,05
	8'	29,4 ± 8,3+	37,8 ± 0,13+	< 0,05
	10'	31,6 ± 9,8+	38,8 ± 1,3+	< 0,05

Примечание: (+) — p < 0,05 в сравнении со здоровыми; (#) — p < 0,05 в сравнении с группой ІА

Результаты сопоставления гемостазиограмм детей ІІ группы с наличием геморрагий, выявили соответствие в виде высокого процента сосудисто-тромбоцитарных расстройств с высоким содержанием ФВ, гипоагрегацией, резкими колебаниями коагуляционного звена (см. табл. 2). ВЖК составили 13 % (без учета детей данной группы с ДВС-синдромом).

Анализ показал, что диапазон колебаний всех параметров в динамике был значительно шире у детей, не имевших геморрагий. Дети с геморрагиями (доношенные) вообще не имели волнообразного характера изменений АЧТВ (около 41 сек) на протяжении всего периода разгара. Одним из возможных механизмов поддержания напряженности внутреннего пути активации, на наш взгляд, может быть высокий уровень ЦИК (97,7 у.е.), более чем в 2 раза превышавший норму. Сужение диапазона колебаний коагуляционных параметров касалось

большинства из них (см. табл. 2), а также ПДФ и ПГ. На фоне геморрагий возрастала агрегация тромбоцитов, что отличало детей ІІ группы от ІА группы. В целом, имелось много сходного в гемостазиограммах групп ІА и ІІ.

Дети ІІ группы 32–36 недель гестации отличались от доношенных, неустойчивостью коагуляционного компонента и периодическими кризами сверхвысокой агрегации. Выявлены особенности антикоагулянтного спектра: повышение концентрации α1-АТ оказалось более значительным, его уровень компенсаторно возрастал на фоне падения АТ-III.

У детей ІІІ группа было выявлено 2 паттерна ДВС-синдрома, подробно описанные нами ранее [17–19]. Один был назван декомпенсированным (А), а другой — сверхкомпенсированным (Б). Вариант А имел все признаки коагулопатии по-

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ ДЕТЕЙ II ГРУППЫ (А — С ГЕМОР., Б — БЕЗ ГЕМОР.)

Параметры		А		Б	
		Донош.	Недонош.	Донош.	Недонош.
		(M ± m; n = 10)		(M ± m; n = 13)	
АЧТВ (сек)		*41,3 ± 3,0 *41,0 ± 5,0	43,0 ± 3,0 168,0 ± 17,0	28,0 ± 4,0+ 132,0 ± 5,0#	34,0 ± 1,0+ 139,0 ± 13,0#
ПТВ (сек)		13,1 ± 1,0 14,0 ± 2,0	14,0 ± 2,0 46,0 ± 1,0#	16,2 ± 2,0 25,0 ± 1,0+	14,0 ± 2,0 19,0 ± 0,3+
ФГ (г/л)		1,3 ± 0,8 2,3 ± 0,7	1,5 ± 0,3# 2,3 ± 0,9	1,6 ± 0,5 2,4 ± 0,9	3,0 ± 0,1# 0,9 ± 0,1#
Хф (%)		76,0 ± 0,8 79,0 ± 4,0	77,0 ± 8,0 97,0 ± 5,0#	68,3 ± 3,0 69,0 ± 2,0	76,0 ± 0,1 86,0 ± 11,0#
ФН(г/л)		0,22 ± 0,02 0,25 ± 0,03#	0,14 ± 0,03 0,16 ± 0,06	0,19 ± 0,03 0,37 ± 0,01+ #	0,17 ± 0,02 0,25 ± 0,01+ #
ПГ(мкг/л)		38,0 ± 10,0 45,5 ± 5,0	9,0 ± 13,0 46,0 ± 11,0	49,0 ± 3,0 69,0 ± 5,0	75,0 ± 14,0 79,0 ± 15,0+ #
АТ-III (г/л)		0,18 ± 0,01 0,19 ± 0,01	0,15 ± 0,01 0,22 ± 0,01	0,17 ± 0,03 0,30 ± 0,1+ #	0,17 ± 0,02 0,16 ± 0,01
α1-АТ (г/л)		2,1 ± 0,1 2,4 ± 0,1#	1,9 ± 0,5 2,2 ± 0,3	1,8 ± 0,3 2,0 ± 0,01	2,6 ± 0,2+ 3,0 ± 0,1+ #
Число тромбоц. (тыс.х10 ⁹)		120 ± 35# 174 ± 20	231 ± 29 4500 ± 31#	202 ± 14+ 270 ± 37+	248 ± 19 300 ± 60+
Агрег. на адрен. (%)	2' (min)	30,0 ± 1,0# 12,0 ± 4,0#	16,0 ± 1,0# 25,0 ± 4,0#	2,0 ± 0,7+ 3,5 ± 0,8	5,0 ± 2,2+ 8,0 ± 1,5
	10' (max)	39,0 ± 1,5# 24,0 ± 5,0#	33,0 ± 3,0# 44,0 ± 2,0#	6,6 ± 0,6+ 6,8 ± 2,7	8,7 ± 0,8+ 5,2 ± 4,0

Примечание: (*) — верхний ряд-фаза гиперкоаг., нижний-фаза гипокоаг. (в разгар процесса); (#) — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми; (+) — $p < 0,05$ по сравнению с группой «А».

требления, без фазы гиперкоагуляции, вероятно, она протекала особенно быстро или отсутствовала. Потребление АТ-III, ПГ, при низком ФН, высоком ПДФ и сниженной агрегации доминировали в картине гемостаза.

Вариант Б характеризовался иной гемостазиограммой: выявлялась стадия гиперкоагуляции, гиперпродукция прокоагулянтов, ФН, ФГ, XIIIф. Одновременно значительно превышали норму основные антикоагулянты, острофазовые белки, Ig и ЦИК. Имелась тенденция к гиперагрегации в течение всего септического процесса. Анализ такого варианта течения ДВС-синдрома, позволил нам высказать предположение о роли гиперпродукции медиаторов воспаления, гемостаза в поддержании моноцитоза, тромбоцитоза, стимуляции пролиферативных процессов (возможно при участии тромбоцитарного фактора роста) и раннем формировании окклюзионных расстройств с нарушением гемоликовородиники при гидроцефалии, что согласуется с данными других исследователей [4, 20].

Частота геморрагий была также высокой у детей II группы. Гемостазиограмма при этом очень напоминала вариант А при сепсисе. ДВС-синдром, осложнивший течение инфекционного процесса, отличался более редкой манифестацией геморрагий. На наш взгляд, этому есть несколько объяснений, основное-стимуляция эндо- и экзотоксикозом продукции острофазовых белков и Ig, повышающих агрегацию не только тромбоцитов, но и других клеток крови с освобождением стимуляторов сети цитокинов, что приводит к преобладанию синтетических и пролиферативных процессов.

Одним из механизмов, препятствующих манифестации тромбо-геморрагических расстройств при ДВС, является, на наш взгляд, повышение агрегации под влиянием ЦИК. Доказательством этого является положительная корреляция между указанными параметрами при варианте сепсиса Б ($r = 0,73$), а также выполненная нами специальное исследование по определению концентрации ЦИК параллельно в «богатой» и «бедной» тромбоцитами плазмах у

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ГБН (А — БЕЗ ГЕМОРА, Б — С ГЕМОРА)

Параметры		Группа IVA	Группа IVБ	Здоровые
		(n = 24; M ± m)	(n = 15; M ± m)	(5сут.; n = 49; M ± m)
Тромб. (тыс.х10 ⁹)		(^) 195 ± 15 (^^) 260 ± 18	215 ± 16 268 ± 17	$150-300$
Агрег.АДФ (у.е)	Больш. Агр.	$7,9 \pm 1,6\#$ $26,1 \pm 1,9^*$	$8,3 \pm 2,4\#$ $25,9 \pm 1,6^*$	$27,2 \pm 3,6$ -
Агрег.Адр. (у.е).	Больш. Агр.	$0,06 \pm 0,01$ $1,4 \pm 0,3^*\#$	$0,0 \pm 0,0$ $1,8 \pm 0,2^*\#$	$0,0 \pm 0,0$ -
Агрег.Ристоц. (у.е)	Больш. Агр.	$22,9 \pm 1,2\#$ $34,9 \pm 0,9$	$20,9 \pm 2,8\#$ $30,8 \pm 3,9$	$34,2 \pm 2,0$ -
ПТВ(сек)		$20,7 \pm 2,1$ $17,1 \pm 1,2$	$22,1 \pm 2,4$ $18,2 \pm 1,2$	- -
АЧТВ(сек)		$45,2 \pm 4,1$ $5,1 \pm 3,6$	$41,1 \pm 1,2$ $46,4 \pm 2,8$	- $51,6 \pm 2,0$
ТВ(сек)		$18,2 \pm 4,2$ $17,5 \pm 1,2$	$20,1 \pm 3,1$ $18,4 \pm 2,2$	- $17,2 \pm 1,2$
ФГ(г/л)		$2,3 \pm 0,1$ $2,5 \pm 0,2$	$2,1 \pm 6,4$ $3,0 \pm 0,2^*$	- $2,02 \pm 0,05$
II(%)		$75,3 \pm 1,6\#$ $82,1 \pm 1,4$	$80,5 \pm 3,6$ $85,4 \pm 1,5$	- $86,4 \pm 1,7$
V(%)		$70,1 \pm 2,9\#$ $81,7 \pm 4,5^*\#$	$74,6 \pm 7,4\#$ $85,2 \pm 5,9$	- $80,6 \pm 0,9$
VII(%)		$55,5 \pm 2,7$ $59,9 \pm 2,0$	$61,3 \pm 2,8\#$ $66,9 \pm 2,1$	- $67,6 \pm 1,3$
VIII(%)		$85,1 \pm 2,7$ $91,5 \pm 6,5\#$	$87,6 \pm 6,0\#$ $93,1 \pm 4,2$	- $81,0 \pm 1,1$
IX(%)		$67,1 \pm 1,9\#$ $77,4 \pm 2,1$	$78,1 \pm 22,5\#$ $66,9 \pm 6,9\#$	- $85,4 \pm 1,6$
Xф.(%)		$55,1 \pm 2,9$ $60,1 \pm 3,3$	$52,1 \pm 3,2$ $61,9 \pm 3,9$	- $60,3 \pm 2,2$
XIф.(%)		$65,9 \pm 3,0\#$ $76,3 \pm 3,2^*\#$	$74,1 \pm 2,5\#$ $77,2 \pm 3,5\#$	- $89,3 \pm 2,1$
XIIф.(%)		$92,0 \pm 3,2$ $93,5 \pm 3,5$	$92,9 \pm 2,5$ $92,4 \pm 2,9$	- $89,1 \pm 1,1$
ФВ(%)		$12,1 \pm 13,9\#$ $140,2 \pm 22,2^*$	$110,1 \pm 16,1$ $135,1 \pm 24,3$	- $121,8 \pm 15,2$
ФН(г/л)		$0,16 \pm 0,01$ $0,19 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,02^*$ $0,21 \pm 0,01\#$	- $0,16 \pm 0,01$
ProtC (%)		$52,1 \pm 4,2\#$ $51,9 \pm 5,5\#$	$62,5 \pm 5,2$ $70,4 \pm 9,5$	- $71,3 \pm 0,5$
АТ-III (г/л)		$0,15 \pm ,01\#$ $0,19 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,02$ $0,16 \pm 0,01$	- $0,17 \pm 0,002$
C1-ИН (г/л)		$0,20 \pm 0,01\#$ $0,26 \pm 0,02\#$	$0,23 \pm 0,02\#$ $0,29 \pm 0,02\#$	- $0,18 \pm 0,01$
$\alpha 1$ -АТ (г/л)		$0,21 \pm 0,01\#$ $0,22 \pm 0,02\#$	$0,22 \pm 0,02$ $0,23 \pm 0,02$	- $0,18 \pm 0,02$

Параметры	Группа IVA	Группа IVБ	Здоровые
	(n = 24; M ± m)	(n = 15; M ± m)	(5сут.; n = 49; M ± m)
α2-МГ (г/л)	3,3 ± 0,3# 3,4 ± 0,25#	3,8 ± 0,4# 3,7 ± 0,5	- 3,07 ± 0,24
ПДФ (мкг/л)	14,1 ± 3,1 10,2 ± 2,5	25,6 ± 4,6# 19,2 ± 2,5	- 13,2 ± 2,6
ПГ (мкг/л)	31,2 ± 4,0# 38,4 ± 4,2	21,2 ± 3,5# 26,7 ± 4,8#	- 45,0 ± 3,0
ВМК (%)	125,2 ± 3,4# 113,1 ± 4,2	23,2 ± 4,1# 114,8 ± 3,5	- 100,8 ± 1,1

Примечание: (^) — I определение — на высоте гипербилирубинемии; (^^) — II определение — при снижении уровня билирубина; (*) — значение P между I и II определениями ($p < 0,05$); (#) — значение P в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$).

одного и того же больного. Сопоставление показало повышенное в 1,5–5 раз содержание ЦИК в «богатой» плазме, что расценено нами, как следствие их фиксации на мембране тромбоцитов.

Главной причиной геморрагий, отмеченных нами у 38,5 % детей с ГБН, являются сосудистотромбоцитарные расстройства, вызванные прямым повреждающим влиянием НБ на клетки. Как видно, из табл. 3, имела место гипоагрегация на все виды агрегантов. Одновременно отмечалось низкое содержание печеночных прокоагулянтов и Prot C. Уровень контактных факторов и VIIIc были высокими. Сравнение профилей гемостаза в подгруппах с геморрагиями и без них позволило выделить ряд особенностей и механизмов компенсации. Дети без геморрагий на фоне сниженного уровня прокоагулянтов имели адекватно сниженный АТ-III, более высокую агрегацию на ристоцетин и нормальные значения общекреветочных тестов. На фоне геморрагий отмечались высокие концентрации большинства прокоагулянтов, высокий уровень ПДФ, достоверно низкий ПГ. Анализ последовательности активации антипротеаз позволил выявить следующую закономерность: по мере потребления АТ-III возрастает продукция α1- АТ и α2-МГ, а затем С1-ИН. Повышение двух последних коррелировало со снижением ПГ ($r = -0,82$). Возможно, повышение С1-ИН является ответной реакцией на активацию фибринолиза. Активная реакция системы гемостаза на кровоточивость подтверждает предположение о наличии резервов. Значительное повышение концентрации α2-МГ, выполняющего роль временной «ловушки» активированных протеаз, и регулятора всей контактной системы плазмы, также свидетельствует в пользу сохранения механизмов адаптации внутри самой системы. (Табл. 3)

Гемостазиограмма детей У группы (табл. 4), независимо от характера патологии, отличалась

исключительно широким диапазоном колебаний параметров, выходящих за пределы компенсации, в динамике процесса. Это отразилось в высокой частоте геморрагий (ВЖК) у 63,6 % детей. У большинства имели место как кризы гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции (в 2 раза чаще, чем у доношенных) в период разгара. Нами отмечена склонность тромбоцитов детей данной группы к появлению гиперагрегации на адреналин, сменяющейся гипоагрегацией до «0». Характерно отсутствие очень высоких значений ПДФ, что, вероятно, отражает блокаду фибринолиза. Сопоставление гемостаза глубоконедоношенных с данными, полученными у доношенных с соответствующей формой патологии, выявило как черты сходства (при сепсисе А и Б) и у оперированных, так и отличительные признаки. Даже у глубоконедоношенных детей есть резервы самокомпенсации в системе гемостаза.

Геморрагии, имевшие место у детей, подвергнутых полостным операциям, чаще имели гематомный характер, т.е. 70 % их были обусловлены коагуляционными расстройствами. (Табл. 5)

Фаза гипокоагуляции (см. таб. 5) имеет все признаки коагулопатии и тромбоцитопении потребления (но не достоверной), большое сходство с картиной гемостаза при сепсисе группы «А». Отличительным признаком была гиперагрегация тромбоцитов, особенно выраженная на высоте гипокоагуляции, что позволило нам расценить ее как механизм адаптации в системе гемостаза в ответ на тромбинемия. Гипокоагуляционный криз, выявляемый у всех детей, перенесших полостные операции и отмечаемый в первые четыре дня после них, при отсутствии дополнительных факторов (повторной операции или инфекции) не повторялся. Это было отличительным признаком послеоперационного ДВС в сравнении с гемостазиограммой детей IIIA и IA, II группы. У последних имел место волнообразный характер

Таблица 4
ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ У ГРУППЫ (ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ)

Показатели		Форма патологии		
		Сепсис		Постгипоксический синдром, осложненный пневмонией
		Группа «А» (n = 4)	Группа «Б» (n = 3)	(n = 6)
АЧТВ (сек.)		13–800	7–126	26–109
ПТВ (сек.)		29–300	10–65	14–160
ТВ (сек.)		18–500	6–45	17–21
ФГ (г/л)		0,2–1,6	0,3–3,5	0,8–3
VIIIф (%)		40–144	51–166	80–143
Хф (%)		36–108	60–121	30–101
ФН (г/л)		0,11–0,14	0,24–,28	0,11–0,21
ПДФ (мкг/л)		6–24	3–96	3–6
ХШф (%)		20–120	40–160	75–150
ПГ (мкг/л)		15–70	15–108	26–70
АТ-III (г/л)		0,06–0,23	0,11–0,3	0,09–0,23
$\alpha 1$ -АТ (г/л)		2–3,1	2–2,6	2,2–3,4
Тромб. (тыс.х10 ⁹)		20–120	120–1000	280–600
Агрег. на адрен. (%)	2'	0–44	2–15	8–23
	10'	0–88	6–36	16–37

Примечание: погибли все (4 ребенка) группы «А» (декомпен. вариант ДВС) и 1 из группы «Б» (сверхкомпен. вариант ДВС).

Таблица 5
ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ У ГРУППЫ

Показатели		Стадия процесса	
		Криз гипокоагуляции (M $\pm$ m; n = 16)	Период стабилизации (M $\pm$ m; n = 14)
АЧТВ(сек.)		264, $\pm$ 20,7+	42,2 $\pm$ 5,3
ПТВ(сек.)		258,0 $\pm$ 8,5+	15,9 $\pm$ 0,9
ТВ(сек.)		50,0 $\pm$ 8,5+	19,1 $\pm$ 0,4
ФГ(г/л)		1,2 $\pm$ 0,2+	3,1 $\pm$ 0,2+
VIIIф.(%)		64,5 $\pm$ 3,3+	75,3 $\pm$ 4,0
Хф.(%)		102,0 $\pm$ 8,3	110,0 $\pm$ 15,5+
ФН(г/л)		69,2 $\pm$ 2,9+	77,4 $\pm$ 5,0
ПДФ(мкг/л)		83,3 $\pm$ 4,5+	66,9 $\pm$ 2,5
ХШф (%)		39,7 $\pm$ 10,2+	10,2 $\pm$ 4,0+
ФВ(у.е.)		241,0 $\pm$ 21,8+	86,0 $\pm$ 27,2+
ФН(г/л)		0,13 $\pm$ 0,01+	0,29 $\pm$ 0,04+
АТ-III(г/л)		0,09 $\pm$ 0,01+	0,30 $\pm$ 0,02+
$\alpha 1$ -АТ(г/л)		3,30 $\pm$ 1,8+	2,3 $\pm$ 0,3+
ПГ(мкг/л)		34,3 $\pm$ 1,8+	62,7 $\pm$ 8,7+
Тромб. (тыс.х10 ⁹)		135,0 $\pm$ 11,5	254,3 $\pm$ 12,6
Агрег.на адрен.(%)	2'	31,7 $\pm$ 5,0+	16,8 $\pm$ 4,2
	5'	47,7 $\pm$ 11,4+	22,2 $\pm$ 5,1+
	8'	59,2 $\pm$ 8,3+	25,5 $\pm$ 5,3+
	10'	47,8 $\pm$ 14,0+	27,8 $\pm$ 5,3+

Примечание: «+» — различия достоверны в сравнении со здоровыми (p < 0,05)

динамики большинства параметров и повторные кризы гипокоагуляции. Повторная операция вызывала более стойкие и глубокие сдвиги в системе, и заметно истощало механизмы самокомпенсации. Другой особенностью течения послеоперационного ДВС было отсутствие фазы гиперкоагуляции, очевидно, она имело место еще на операционном столе. После гипокоагуляционных кризов следовало значительное повышение VIIIф, ФН, ПГ, а также нарастание концентрации антикоагулянтов, одновременно являющихся острофазовыми белками. Повышение ФВ было незначительным, а содержание тромбоцитов — на нижней границе нормы было стойким.

В заключении, хотелось бы подчеркнуть, что никакое комплексное обследование не может заменить правильной клинической оценки больного и лишь сочетание этих подходов может помочь оптимизации терапии и снижению летальности у реанимационных больных.

Выводы

1. Геморрагии, независимо от формы патологии, но без ДВС, характеризуются сужением диапазона колебаний параметров гемостаза, свидетельствующем об ограничении адаптационных возможностей.

2. Гемостазиограмма и ее динамика при постгипоксическом синдроме зависит от его генеза (острый, сочетанный), степени тяжести, гестационного возраста, наличия или отсутствия геморрагий.

3. Тяжелый постгипоксический синдром на фоне внутриутробной гипоксии приводит к недостаточности всех компонентов гемостаза с гипокоагуляционной, гипоагрегационной направленностью и повреждением сосудистой стенки, маркером которого является повышенный ФВ.

4. Среднетяжелый постгипоксический синдром отличается гиперагрегационной тенденцией (компенсаторной), однако повышается опасность тромбозов.

5. У детей, заболевших пневмонией, отмечается гипокоагуляция на фоне широкого диапазона колебаний с периодическими кризами гиперкоагуляции и гиперагрегации, особенно у недоношенных. Эти кризы более типичны на стадии улучшения.

6. ДВС-синдром при сепсисе имеет два типа паттерна: 1) декомпенсированный с ведущим синдромом коагулопатии потребления и высокой летальностью; 2) сверхкомпенсированный — с выраженной склонностью к гиперкоагуляции и гиперагрегации, гиперпродукцией острофазовых белков, IgM и ЦИК, препятствующих манифестации геморрагий.

7. Характерной чертой гемостаза при ГБН является подавление агрегации НБ с компенсаторной активацией коагуляционного и антикоагуляционного гемостаза. Выявлена закономерность динамики спектра антикоагулянтов: снижение АТ-III сопровождается повышением $\alpha 1$ -АТ и $\alpha 2$ -МГ, а затем и С1-ИН.

8. Недоношенные не могут стабильно удерживать уровень ключевого фактора X, в спектре антикоагулянтов преобладает $\alpha 1$ -АТ — острофазовый белок, вместо АТ-III.

9. Гемостаз детей, подвергнутых полостным операциям, характеризуется быстро развивающейся коагулопатией потребления, без явной фазы гиперкоагуляции, кризами гиперагрегации и опасностью тромбоэмболических осложнений.

Литература

1. Иванов Д.О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией / Автор. на соиск. ученой степени канд. мед.наук. — СПб. 1996.
2. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. // Сепсис новорожденных. Новости фармакотерапии. — 2000. — № 7. — С. 62–68
3. Kuperman A.A., Kenet G., Papadakis E., Brenner B. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: coagulation perspectives // Semin. Thromb. Hemost. — 2011. — Vol. 37, № 7. — P. 730–736.
4. Piccione G., Bertolucci C., Giannetto C., Giudice E. Clotting profiles in newborn maltese kids during the first week of life // J. Vet. Diagn. Invest. — 2008. — Vol. 20, № 1. — P. 114–118.
5. Salonvaara M., Riikonen P., Kekomäki R. et al. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. — 2003. — Vol. 88, № 4. — P. 319–323.
6. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И. и др. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 1. — С. 4–9.
7. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. — 2000. — Т. 3. — С. 84–91.
8. Uçar T., Gurman C., Arsan S., Kemahli S. Platelet aggregation in term and preterm newborns // Pediatr. Hematol. Oncol. — 2005. — Vol. 22, № 2. — P. 139–145.
9. Vasudevan C., Ibbanesebhor S., Manjunatha C.M. et al. Need for consensus in interpreting coagulation profile in preterm neonates // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2010. — Vol. 95, № 1. — P. 77 — 89.
10. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков у новорожденных детей. // Вопросы практической педиатрии. — 2012. — Т. 7, № 4. — С. 60–64.

11. Евтюков Г.М., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. и др. Клинический случай острого течения фульминантной печеночной недостаточности у новорожденного // Детская медицина Северо-Запада. — 2011. — Т. 2, № 3. — С. 53–62.
12. Козлова Е.М., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Острая почечная недостаточность у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 3. — С. 53–69.
13. Косицкая А.С. и соавт. Клиническая оценка двух методов определения циркулирующих иммунных комплексов при ревматических заболеваниях // Тер. архив. — 1983. — № 7. — С. 18–24.
14. Побединцева Ю.А., Кудлачев В.А., Баутин А.Е. и др. Торрекция состояния системы гемостаза в периперационном периоде абдоминального родоразрешения у беременных с имплантированными механическими протезами клапанов сердца // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 3. — С. 16–20.
15. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Прогнозирование состояния здоровья в анамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1, № 1. — С. 22–27.
16. Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Сурков Д.Н. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель гестации // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 4–13.
17. Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Цейтлин М.А. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 5. — С. 94–112.
18. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2003. — № 5. — С. 46–56.
19. Kenet G., Nowak Gottl U. Thrombotic and bleeding disorders in perinatal medicine // Semin. Fetal Neonatal Med. — 2011. — Vol. 16, № 6. — P. 293–302.
20. Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Прийма Н.Ф., Петренко Ю.В. Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 3. — С. 76–82.

СВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В ШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Е.А. Курзина, Д.О. Иванов, О.Б. Жидкова, Ю.В. Петренко

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Елизавета Александровна Курзина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Ольга Борисовна Жидкова* — кандидат медицинских наук, врач-неонатолог, родильный дом № 18, Санкт-Петербург; *Дмитрий Олегович Иванов* — доктор медицинских наук, директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Юрий Валентинович Петренко* — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 702–68–55. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме

В статье представлены результаты оригинального исследования отдаленного катамнеза 136 детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Представлены данные по частоте и характеру формирования патологии детей в возрасте 8–11 лет. Проанализирована связь между тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и состоянием здоровья детей в катамнезе. Показано, что, врожденные функциональные и морфологические особенности, течение патологии перинатального периода и формирование патологии в катамнезе являются взаимосвязанными процессами.

Ключевые слова: тяжесть состояния, катамнез новорожденных с перинатальной патологией.

CONNECTION BETWEEN SEVERITY OF NEONATAL ILLNESS AND THE HEALTH OF CHILDREN

E.A. Kurzina, D.O. Ivanov, O.B. Gidkova, Yu.V. Petrenko

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitri O. Ivanov — director of the Perinatology and Pediatrics Institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

This study estimated associations between severity of neonatal illness and peculiarities of morbidity later in elder children. The study was conducted on 136 children aged 8–11 years, who were treated in NICU Children's hospital 1 in St.-Petersburg. Anthropometric data, presence of developmental abnormalities, acute and chronic diseases at the age of 8–11 years were evaluated on the basis of clinical examination, analysis of medical records and functional tests. Developmental abnormalities and chronic diseases are often found in children that had been treated in NICU. Close connection was revealed between severity of neonatal illness and the health of child in catamnesis.

Key words: newborn, severity of illness scale, catamnesis, outcome.

Статья поступила в редакцию 02.02.13, принята к печати 12.02.13.

Проблема изучения особенностей роста, развития и формирования патологии у детей с различными заболеваниями перинатального периода остается актуальной. Это связано с постоянным совершенствованием медицинских технологий в области перинатологии, выхаживанием детей с тяжелой патологией и необходимостью оценивать эффективность тех или иных методов лечения. Но в большей мере этот интерес связан с тем, что для данной категории детей характерна высокая частота формирования и хронизации патологии, в том числе не являющейся прямым исходом заболеваний перинатального периода [1].

Эта проблема наслаивается на прогрессирующие негативные изменения показателей здоровья. По данным И.М. Воронцова и А.А. Баранова, в последние десятилетия тенденции к ухудшению состояния репродуктивного здоровья женщин и состояния здоровья детей сохраняются во всем мире [1, 2].

Согласно концепции И.С. Цыбульской и И.И. Сускова, универсальный механизм воздействия неблагоприятных факторов среды обитания на организм реализуется, прежде всего, путем повреждения генетического аппарата соматических клеток. Как считают авторы, в наибольшей степени это отрицательное влияние сказывается в перинатальном периоде и проявляется снижением уровня полиморфизма наследственных белков, обеспечивающего многообразие и устойчивость жизнедеятельности организма и его реакций приспособления и защиты. Следствием этого является недостаточность функциональных возможностей и возникают дизадаптационные проявления и патологические состояния, их тяжелое и/или затяжное течение, хронизация болезней [1, 3].

Как отмечает Э.Н. Ахмадеева, в настоящее время отмечается значительный разрыв между научно обоснованными высокими технологиями выхаживания детей, нуждающихся в проведении реанимационных мероприятий и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде, и последующим их наблюдением в общей амбулаторно-поликлинической сети. Отсутствие научно обоснованной методологии динамического наблюдения таких пациентов становится причиной больших затруднений при выделении первоочередных задач, направленных на коррекцию их соматического состояния [4].

Вопросам, связанным с развитием детей и формированием патологии в катамнезе, посвящено множество работ. Однако, катамнестические исследования, построенные на выделении отдельных нозологических форм, или патологии отдельных

систем органов, или определенного срока гестации, или последствий применения того или иного метода лечения, позволяя решить отдельные задачи, не позволяют выявить общие закономерности формирования состояния здоровья детей, перенесших тяжелые заболевания в период новорожденности.

По нашему мнению, для ребенка, перенесшего заболевания перинатального периода, формирование здоровья в катамнезе можно рассматривать как результирующую его конституциональных особенностей и влияния перенесенной в период новорожденности болезни. Влияние перинатальной патологии на развитие ребенка связано, с одной стороны, с фактом наличия самой болезни: формирование заболеваний вследствие деструктивных изменений в органах и тканях, последствие пережитого экстремального состояния (постреанимационная болезнь). С другой стороны, влияние это обусловлено возрастом больного ребенка: задержка скорости роста и дифференцировки тканей, нарушение процессов формирования функциональных связей в организме, психоэмоциональная дезадаптация (длительность отрыва от матери, объем полученной ребенком негативной информации) именно в неонатальном периоде имеют исключительное значение.

На наш взгляд, для выявления закономерностей формирования состояния здоровья в катамнезе необходимо использование подходов, позволяющих интегративно оценить влияние всего комплекса факторов, сопутствующих наличию перинатальной патологии. В качестве подобной обобщающей характеристики может быть использована тяжесть течения болезни [5–9]. Тяжесть течения болезни является критерием, позволяющим объединить детей по одному качественному признаку, независимо от формы патологии. По мере увеличения тяжести болезни возрастает влияние на ребенка всех факторов, болезни сопутствующих.

В неонатальной практике применяются различные шкалы для оценки тяжести состояния (NTISS, SNAP, CRIB, NEOMOD, PRISM, NSS, TRIPS и др.). Общим для всех шкал является принцип одномоментной оценки тяжести состояния. [10–12]. В доступной нам литературе не встретилось подхода, использование которого позволило бы оценить тяжесть болезни в целом. При проведении же катамнестических исследований подобная оценка, а не прогноз выживаемости, выступает на первый план.

Цель

Установить связь между тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и состоянием здоровья детей в катамнезе.

Материалы и методы

Представлены данные по 136 детям 1991 и 1994 гг. рождения (48 и 88 детей соответственно), находившимся в период новорожденности на отделениях реанимации и интенсивной терапии. Случайность выборки обеспечена включением в группу всех детей, находившихся на лечении в данном стационаре за определенный календарный период. Все дети родились в родильных домах г. Санкт-Петербурга и были переведены на ОРИТ ДГБ № 1 в возрасте 0–14 суток жизни. На сроке гестации 28–31 неделя родились 11,8 % детей; 32–34 недели — 16,9 % детей; 35–36 недель — 14,7 % детей; 37 — 42 недели — 56,6 % детей.

В катамнезе дети обследованы в возрасте 8 (1994 г.р.) и 11 (1991 г.р.) лет. Данные о состоянии здоровья детей получены в результате осмотра детей, обследования врачами-специалистами и анализа амбулаторных карт. Методы объективного обследования включали: педиатрический осмотр (оценка особенностей физического развития и состояния основных функциональных систем, наличия пороков развития и стигм дизэмбриогенеза); ультразвуковую диагностику (УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭХОКГ, НСГ, УЗИ щитовидной железы по показаниям); электрокардиографию; спирометрию и функцию внешнего дыхания; по показаниям — компьютерную томографию органов грудной клетки, электроэнцефалографию, клинический и биохимический анализ крови, оценку параметров гемостаза, анализ на гормоны щитовидной железы. Проводилось обследование врачами-специалистами: пульмонологом, аллергологом, невропатологом, кардиологом; по показаниям — гематологом, иммунологом, эндокринологом, гастроэнтерологом, нефрологом.

Результаты

Под интегративно-динамической оценкой тяжести течения болезни понимается совокупная характеристика тяжести состояния за весь период болезни, то есть показатель, оценивающий изменение тяжести состояния в динамике и количественно характеризующий тяжесть течения болезни в целом за весь период пребывания ребенка в ОРИТН [6–10].

Оценка тяжести течения болезни получена как сумма всех посуточных оценок тяжести состояния за весь период пребывания ребенка в ОРИТН.

Для оценки тяжести состояния мы использовали шкалу NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, Неонатальная Шкала Инвазивности Терапии, Gray J.E. et al., 1992) [9, 10]. Оценка по шкале NTISS предполагает, что, вне зависимости

от диагноза, степень инвазивности вмешательства тесно связана с тяжестью состояния ребенка. Шкала характеризует физиологическое состояние ребенка, исходя из проводимого ему лечения и уровня интенсивности терапии. Оценка тяжести состояния по шкале NTISS проводится один раз за сутки. В зависимости от оценки NTISS различают 4 класса тяжести состояния: I класс — менее 10 баллов; II класс — 10–19 баллов; III класс — 20–29 баллов; IV класс — 30 и более баллов.

Оценка тяжести состояния проводилась ретроспективно (с использованием данных из историй болезней). Начиная с первых суток и до перевода ребенка из ОРИТН в профильное отделение, за каждые сутки жизни ребенка фиксировалась балльная оценка, полученная по шкале NTISS. Для получения оценки тяжести течения болезни ребенка посуточные оценки NTISS суммировались, начиная со II класса тяжести. Подобные суммарные оценки были получены для каждого ребенка. По тяжести течения болезни все дети были разделены на 5 групп. Суммарная оценка тяжести течения болезни составила в группах: в I группе 0–20 баллов (24 ребенка), во II группе 24–50 баллов (46 детей), в III — 57–119 баллов (32 ребенка), в IV — 123–247 баллов (17 детей) и в V группе — 277–630 баллов (17 детей). Таким образом, тяжесть течения болезни, оцененная в динамике за весь период наблюдения, возрастает от I к V группе. В дальнейшем, полученные в результате анализа группы называются «группами тяжести течения болезни в перинатальном периоде».

Зависимость тяжести течения болезни от срока гестации носит умеренный характер (коэффициент корреляции Спирмена = -0,5 ($p = 0,001$)). Все группы гетерогенны по сроку гестации. Это отражает тот факт, что одинаковая тяжесть течения болезни отмечается у детей при различных сроках гестации. Но, при преобладании в целом по выборке доношенных детей (57 %), доля недоношенных увеличивается от I к IV и V группам в 3,4 раза. Это отражает то обстоятельство, что дети с тяжелым течением болезни среди недоношенных встречаются чаще.

Характеристика состояния здоровья детей в катамнезе произведена по 30 качественным и количественным параметрам с ориентацией на возможно более полное описание состояния здоровья ребенка. Эта характеристика включает оценку физического статуса, наличие структурных аномалий и функциональных нарушений по системам органов, группу здоровья. В целом по выборке отмечена высокая частота структурных аномалий: CCC у 47,8 %, ЖКТ у 49,0 %, малые аномалии развития более 5 у 47 % детей. Выявлены структурные аномалии 2 и более систем органов у 65 % детей. Дисгармоничное

физическое развитие отмечено у 43 % детей. Нарушения ритма и проводимости сердца отмечены у 85,3 % детей; функциональные неврологические нарушения у 69,9 % детей; хроническая патология органов дыхания у 61,3 % детей; патология костно-мышечной системы у 87,6 % детей. Дети с 3 и более различными хроническими заболеваниями составляют 66,9 %.

Тяжесть течения болезни в перинатальном периоде была сопоставлена с состоянием здоровья детей в катамнезе в возрасте 8–11 лет. На серии диаграмм 1–6 представлена характеристика параметров состояния здоровья в зависимости от группы тяжести течения болезни в перинатальном периоде. (Рис. 1–5).

Характеризуя особенности формирования патологии в катамнезе в зависимости от тяжести течения болезни в перинатальном периоде, можно отметить следующее. Для целого ряда параметров, характеризующих физическое развитие, наличие аномалий развития, формирование хронических заболеваний и функциональных нарушений, а также по количественным характеристикам состояния здоровья, уровню инвалидизации и смертности отмечаются различия между группами. Однако, ни один из 30 параметров, характеризующих состояние здоровья ребенка, взятый отдельно от остальных, не определяет полностью связь между тяжестью течения заболевания в неонатальном периоде и состоянием здоровья детей в катамнезе. Ни по одному отдельно

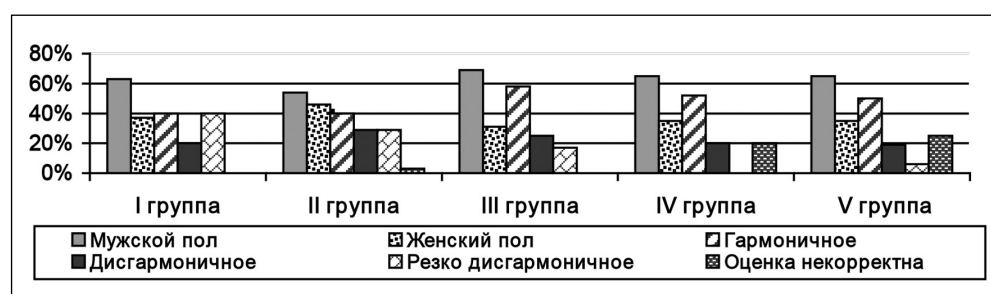


Рисунок 1. Распределение по полу и гармоничности развития в зависимости от группы.

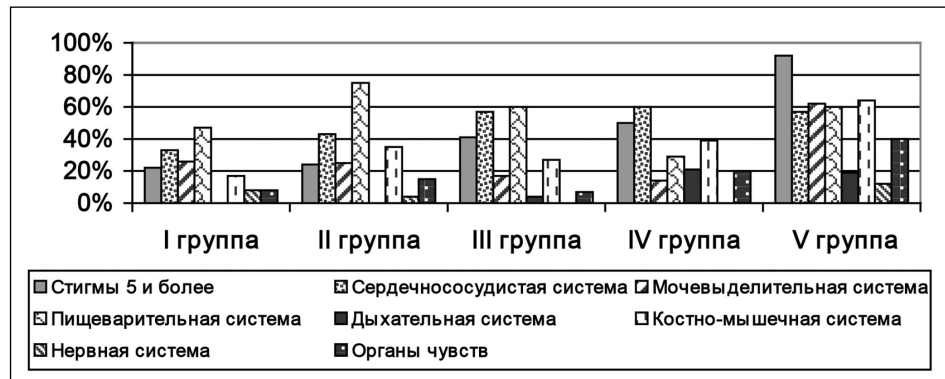


Рисунок 2. Структурные аномалии развития в зависимости от группы.

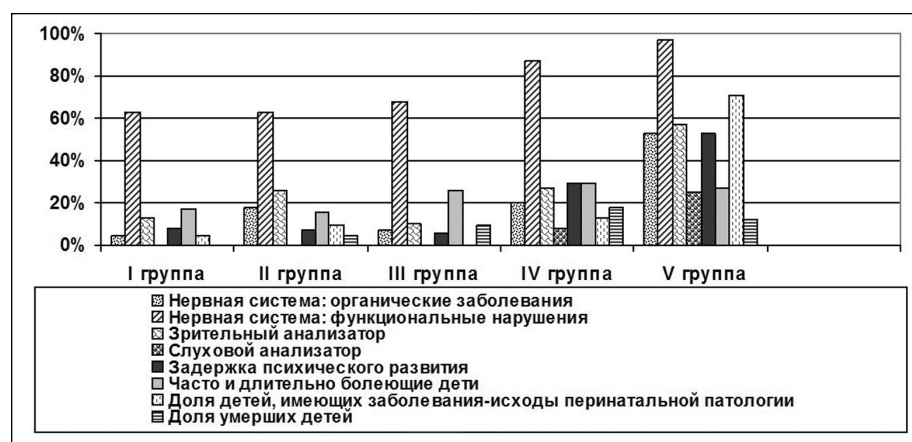


Рисунок 3. Хронические заболевания и нарушения в зависимости от группы (продолжение).

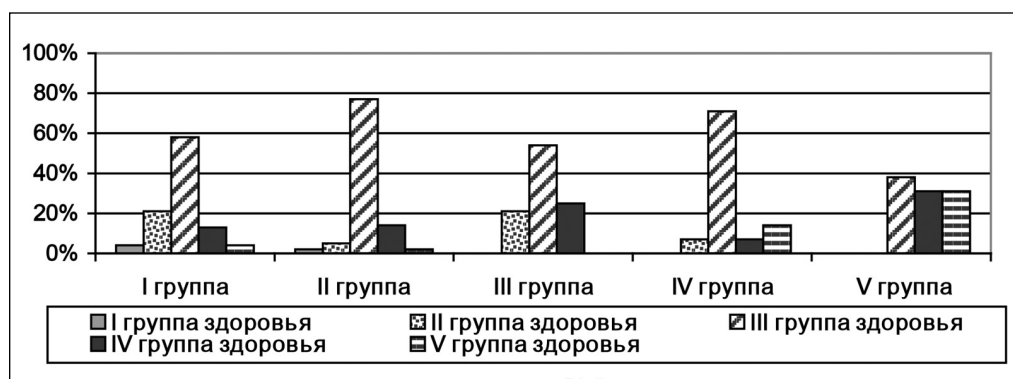


Рисунок 4. Распределение по группам здоровья в зависимости от группы.

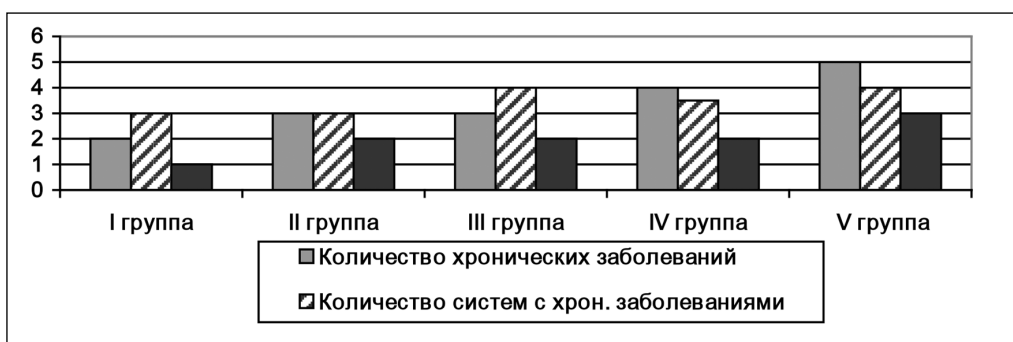


Рисунок 5. Количественные характеристики состояния здоровья в зависимости от группы (указаны значения медианы).

взятому параметру не установлено достоверных различий между всеми 5 группами (использованы критерий Крускала-Уоллиса и двусторонний вариант точного критерия Фишера).

Наибольшую важность представляет то обстоятельство, что тесная связь устанавливается между тяжестью течения болезни новорожденного и не каким-либо одним параметром, характеризующим состояние здоровья в анамнезе, а состоянием здоровья в целом. Для выявления указанной взаимосвязи использован дискриминантный анализ. В качестве набора признаков выступают все 30 параметров, характеризующих состояние здоровья в анамнезе. В качестве классов выступают номера групп тяжести течения болезни в неонатальном периоде. Методом дискриминантного анализа получена математическая модель, на основании которой с определенной долей вероятности прогнозировалась принадлежность детей к группе по тяжести течения болезни на основе анализа признаков, характеризующих состояние здоровья в анамнезе. При сравнении фактической (по тяжести течения болезни в неонатальном периоде) и спрогнозированной (по параметрам состояния здоровья в анамнезе) принадлежности к группе, доля правильно спрогнозированных результатов составляет 89,8 % (по группам от 73,3 % до 100 %).

Наибольшую информационную значимость для построения модели ($> 90 \%$, $p < 0,1$) имеют 16 из 30 параметров: наличие структурных аномалий сердца, наличие функциональных нарушений МВС, наличие структурных аномалий ЖКТ, наличие функциональных нарушений ЖКТ, наличие нарушений слуха, наличие врожденных аномалий ЦНС, наличие задержки психического развития, наличие эндокринопатий, наличие хронических заболеваний ВДП, принадлежность ребенка к группе ЧДБД, гармоничность физического развития, наличие 5 и более стигм, количество систем со структурными аномалиями, количество хронических заболеваний, количество органов систем с имеющимися хроническими заболеваниями, количество заболеваний-исходов перинатальной патологии.

Остальные 14 из 30 параметров являются менее значимыми. Однако, при исключении параметра, даже имеющего относительно низкую для построения модели значимость, информативность модели снижается. Увеличение точности прогнозирования результата по мере увеличения числа включаемых в дискриминантную модель параметров, отражающих особенности состояния здоровья ребенка, свидетельствует о значимом влиянии не только совокупности этих факторов, но и синергического эффекта их взаимосвязи.

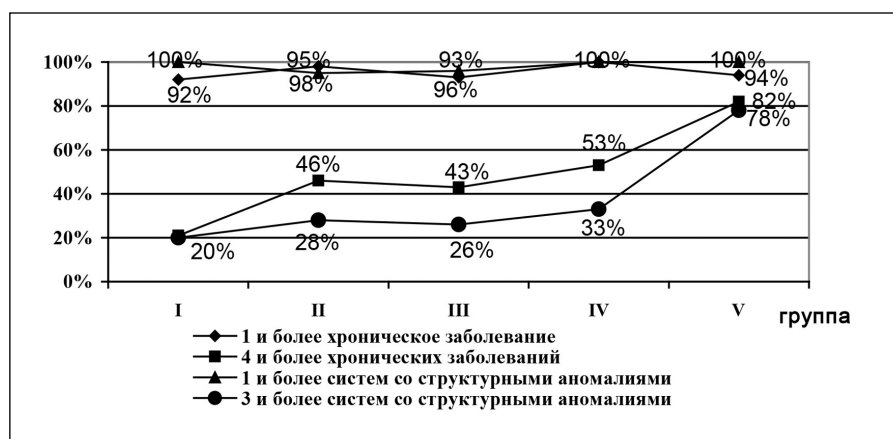


Рисунок 6. Структурные аномалии и хронические заболевания в зависимости от группы.

Взаимосвязь между наличием структурных аномалий, течением патологии перинатального периода и формированием в последующем хронических заболеваний можно проиллюстрировать следующим образом (рис. 6):

Как видно из рис. 7, наличие структурных аномалий по крайней мере одной системы одинаково часто встречается во всех группах. По мере увеличения количества систем со структурными аномалиями появляются различия между группами. Такая же закономерность наблюдается для наличия хронических заболеваний. Доля детей, имеющих структурные аномалии трех и более систем и четыре и более хронических заболевания, возрастает от I к V группе в 4 раза (от 20 % до 80 %), то есть с увеличением количества систем со структурными аномалиями (множественность изменений) возрастает тяжесть течения перинатальной патологии и количество хронических заболеваний в последующем.

Таким образом, отвечая на вопрос, какая основная закономерность прослеживается в формировании состояния здоровья детей, перенесших перинатальную патологию, можно отметить, что степень функциональной дезинтеграции в период новорожденности соотносится со степенью функциональной дезинтеграции в анамнезе.

Совокупность параметров состояния здоровья и их взаимосвязь отражает уникальную характеристику индивидуальной конституции и реактивности, которая определяет особенности течения патологии в перинатальном и последующих периодах жизни. Представление о том, что возникновение, развитие, характер и течение болезней на протяжении жизни определяется особенностями конституции и реактивности, является в медицине общепризнанным. В свою очередь, факторы, явившиеся следствием перенесения перинатальной патологии, оказывают влияние на конституциональные особенности и формирование заболеваний в последующем. Таким

образом, здоровье ребенка в анамнезе является результирующей.

В нашей работе мы опираемся на определение, предложенное Н.Н. Сиротининым, в котором «... понятие конституции характеризует совокупность функциональных и морфологических особенностей организма, определяющая своеобразие его реактивности и сложившаяся на основе наследственных и приобретенных свойств» [15].

Существование прочных причинно-следственных связей между индивидуально детерминированными особенностями жизнедеятельности организма и последствиями перенесенного организмом критического состояния на конкретной клинической модели было впервые в России показано в работе И.А. Ерюхина и С.А. Шляпникова [16]. В качестве модели выбрана тяжелая сочетанная травма. Согласно концепции авторов, выход из критического состояния сопровождается неизбежными нарушениями в отдельных звеньях глубинной функциональной интеграции. Эти нарушения проявляются в различных формах последствий перенесенного критического состояния на разных этапах последующего жизненного цикла. Именно это следовое воздействие несет в себе черты исходных, так сказать, докатастрофических индивидуальных особенностей метаболизма и в целом жизнедеятельности организма.

На наш взгляд, любое критическое состояние может быть рассмотрено с указанных позиций. Изучение критических состояний с позиций функциональной дезинтеграции, взаимосвязи особенностей развития самого критического состояния и его последствий с индивидуально детерминированными особенностями организма (особенностями конституции и реактивности), состояния здоровья в анамнезе как результирующей этих взаимосвязанных факторов открывает широкие прогностические возможности.

Как показано в проведенном нами исследовании, тяжесть течения болезни детерминируется изначальными структурными особенностями организма. Степень тяжести болезни возрастает по мере увеличения количества структурных аномалий. С другой стороны, врожденные функциональные и морфологические особенности детерминируют состояние здоровья на протяжении жизни. В свою очередь, тяжесть болезни как мера функциональной дезинтеграции определяет сроки развития и тяжесть возникающих в последующем нарушений в функциональных системах.

Заключение: Врожденные функциональные и морфологические особенности, течение патологии перинатального периода и формирование патологии в катамнезе являются взаимосвязанными процессами. В силу этой взаимосвязи тяжесть течения болезни может быть рассмотрена как своего рода «лакмусовая бумажка», маркер конституциональных особенностей ребенка и прогностический признак формирования в последующем заболеваний, обусловленных и этими особенностями, и перенесенной болезнью, как в плане формирования деструктивных изменений, так и с точки зрения постреанимационной болезни и нарушения роста и развития новорожденного.

Литература

1. Здоровье детей России (состояние и проблемы). Под ред. акад. Баранова А.А. — М.: Медицина, 1999. — 273 с.
2. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторингования и скринирующей диагностики нарушений здоровья. — СПб.: ООО «ИПК «Коста», 2006.
3. Нарциссов Р.П. Диагностика и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии. Актовая речь на торжественном собрании, посвященном 75-летию Института педиатрии РАМН. — М.: Изд. Института педиатрии РАМН, 1997.
4. Ахмадеева Э.Н., Валиулина А.Я. Психомоторное развитие детей, перенесших неонатальную реанимацию // Российский педиатрический журнал. — 2007. — № 2. — С. 43–45.
5. Жидкова О.Б., Курзина Е.А., Иванов Д.О. и др. Интегративно-динамическая оценка тяжести болезни у новорожденных в ОРИТН // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — № 2. — С. 45–48.
6. Курзина Е.А. Катамнез детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2010.
7. Жидкова О.Б. Катамнез детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2010.
8. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1, № 1. — С. 22–27.
9. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Оценка органной недостаточности у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 2. — С. 43–50.
10. Цыбульский Э.К., Иванеев М.Д. Современные подходы к оценке тяжести состояния и модели предсказания прогноза больных отделений интенсивной терапии // Международные медицинские обзоры. — 1994. — Т. II, № 3.
11. Миронов П.И., Александрович Ю.С., Иванов Д.О. и др. Оценка валидности педиатрических шкал оценки тяжести состояния в детских многопрофильных отделениях интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 1. — С. 22–25.
12. Миронов П.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. Пилотная оценка валидности терминологии международной согласительной конференции по педиатрическому сепсису в отечественных отделениях интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 4. — С. 61.
13. Gray J. E., Ricahardson D.K. et al. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A therapy-based severity-of-illness index // Pediatrics. — 1992. — № 90. — P. 561–567.
14. Courtwright A.M. Length of life and treatment intensity in infants diagnosed prenatally or postnatally with congenital anomalies considered to be lethal // J. Perinatol. — 2010. — № 31. — P. 387–391.
15. Многотомное руководство по патологической физиологии. Под ред. Н.Н. Сиротинина. Т. 1. — М.: Медицина, 1966. — Т. 1, М., 1966. — С. 66–84.
16. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма. — СПб.: Эскулап, 1997. — 296 с.

СОНОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ: МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ

Г.Е. Труфанов^{1,2}, В.В. Рязанов^{1,2}, В.А. Фокин^{1,2}, Д.О. Иванов¹, Л.И. Иванова², В.В. Ипатов²

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны
Российской Федерации, кафедра рентгенологии и радиологии, Санкт-Петербург, Россия

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова» МО РФ; *Рязанов Владимир Викторович* — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской группы функциональных и лучевых методов исследования в перинатологии Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Фокин Владимир Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова» МО РФ; *Иванов Дмитрий Олегович* — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Иванова Людмила Игоревна* — кандидат медицинских наук, врач-специалист ультразвуковой диагностики клиники рентгенорадиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова» МО РФ; *Ипатов Виктор Владимирович* — кандидат медицинских наук, врач-радиолог клиники рентгенорадиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова» МО РФ.

Контактная информация: ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. В, Санкт-Петербург, 194044, кафедра рентгенологии и радиологии. Тел.: 292–33–47. E-mail: mogidin@mail.ru (Ипатов Виктор Владимирович).

Резюме

В статье приведены методические аспекты применения ультразвуковой компрессионной эластографии. Рассмотрены возможности данного метода в дифференциальной диагностике различных новообразований молочной железы. **Методы:** при помощи ультразвукового сканера Hitachi EUB 7500 с мультисекторным линейным датчиком обследовано 446 женщин с образованиями молочной железы. Оценку эластографических изображений выполняли по цветовой шкале с измерением коэффициента жесткости. **Результаты.** По данным компрессионной соноэластографии у 72 пациенток выявлены доброкачественные кисты, у 48 — аденоз, у 114 — фиброаденомы, у 56 — солидные протоковые образования, у 156 — рак молочной железы. **Заключение:** Ультразвуковая компрессионная эластография позволяет определять изменения жесткости в ткани при различных видах новообразований молочной железы и ее применение позволяет усовершенствовать указанных новообразований.

Ключевые слова: компрессионная соноэластография, ультразвуковое исследование, молочная железа, образования, коэффициент жесткости, методические аспекты.

SONOELASTOGRAPHIC EXAMINATION OF THE BREAST: METHODICAL ASPECTS AND LESION DIFFERENTIATION

G.E. Trufanov^{1,2}, V.V. Ryazanov^{1,2}, V.A. Fokin^{1,2}, D.O. Ivanov¹, L.I. Ivanova², V.V. Ipatov²

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Military Medical Academy, 6B Academy Lebedev str., 194044. Tel.: 292–33–47. E-mail: mogidin@mail.ru (Viktor V. Ipatov — PhD., radiologist of radiology clinic).

Abstract

Methodical aspects of breast compression sonoelastography are presented. The possibilities of method in differentiation of breast lesions. **Methods:** 446 women with different types of breast lesions were examined with Hitachi EUB 7500 ultrasound scanner with linear multifrequency transducer. Elastographic images were assessed using color elastography scale and strain index estimation. **Results:** Compression sonoelastography data showed benign cysts in 72 women, adenosis — in 48, fibroadenoms — in 114, solid ductal lesions — in 56 and breast cancer — in 156. **Conclusion:** compression sonoelastography allows to determine rigidity of different types of breast lesions and by this way to improve differentiation of these lesions.

Key words: compression sonoelastography, ultrasound examination, breast, lesions, strain index, methodical aspects

Статья поступила в редакцию 02.02.2013, принята к печати 15.02.2013.

Введение

Согласно современной статистике, рак молочной железы занимает лидирующее место по заболеваемости и смертности среди женского населения во всем мире [1, 2]. Ежегодно в мире выявляют более 1 млн. новых случаев рака молочной железы. Первый пик заболеваемости приходится на репродуктивный период (30–40 лет). По данным экспертов ВОЗ, в последние 20 лет заболеваемость раком молочной железы удвоилась, главным образом, за счет его выявления у лиц молодого и среднего возраста.

В России рак молочной железы также занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения и третье место среди всех причин смерти после болезней системы кровообращения и несчастных случаев. Ежегодно в России умирают от рака молочной железы более 22,7 тыс. больных. Особое беспокойство вызывает то, что заболеваемость раком молочной железы в России неуклонно растет: за последние 10 лет показатели заболеваемости раком молочной железы увеличились на 42 %, а смертности на 43 % [1, 2]. Таким образом, в области онкологии дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных процессов, а также оценка распространенности опухолевого поражения молочных желез также находится в ряду ведущих проблем [3, 4].

Одним из наиболее распространенных методов лучевой и дифференциальной диагностики является ультразвуковое исследование. Многие специалисты отмечают, что эхография позволяет четко дифференцировать структуру железы [5–8]. Это повышает значимость УЗИ как одного из ведущих методов лучевой диагностики заболеваний молочной железы.

Широкое применение УЗИ как метода лучевой диагностики патологических изменений в молочных железах обусловлено и тем, что оно

может быть проведено, вне зависимости от фазы менструального цикла, особенно, если решается вопрос об очаговой патологии. Кроме того, УЗИ дает возможность динамического наблюдения выявленных изменений без дополнительной лучевой нагрузки на женщину.

«Золотым стандартом» в оценке природы новообразований молочной железы служит морфологическое заключение [3, 5]. Тонкоигольная биопсия представляет собой достаточно простой метод, однако, по данным некоторых авторов, как минимум в 25 % случаев количество полученных клеток не дает возможность определить гистологическую структуру образования и установить рецепторный статус [9]. Распространенность вакуумной аспирационной биопсии в России пока недостаточная.

В последние годы появляются новые технологии, связанные с отображением эластичности тканей. Зарубежные авторы очень высоко оценивают возможности этих методик для дифференциальной диагностики патологических изменений в молочных железах [4, 8, 10–12, 13–21]. В связи с этим возможности УЗИ для дифференциальной диагностики характера выявляемых образований могут позволить избежать в ряде случаев таких инвазивных манипуляций, как толстоигольная пункция или открытая биопсия.

Термин «эластография» охватывает все методики, при которых можно получать изображение механической реакции тканей. Использование этой методики в ультразвуковой диагностике основано на двух основных моментах:

1. Существование различий в механических свойствах различных компонентов ткани.
2. За счет информации, содержащейся в когерентном рассеянии, можно отобразить эти отличия после внешнего или внутреннего механического стимула.

Данная методика основана на сжатии тканей, осуществляемом мануально компрессией на датчик,

за счет которого в подлежащих тканях происходит смещение (деформация). Это смещение меньше в твердых тканях, чем в мягких тканях. Зная смещение, вызванное сжатием, мы можем оценить твердость той или иной ткани. Патологические процессы вызывают существенные изменения в структуре тканей, что приводит к формированию участков повышенной плотности с соответствующим снижением способности смещаться (деформироваться) при компрессии. Неоднородные элементы ткани смещаются по-разному, что изменяет в свою очередь отраженный ультразвуковой сигнал. Врач, оказывая давление на датчик, получает на экране отображение различного смещения в подлежащих тканях, вызванного производимым давлением. При этом основное смещение должно происходить в продольном направлении по ходу ультразвукового луча.

С началом использования эластографии в клинической практике применительно к разным органам были разработаны шкалы эластичности, выделялись отдельные эластографические типы, соответствующие, преимущественно, той или иной патологии. В настоящий момент для солидных образований молочных желез принято выделять пять основных эластографических типов [15]. При первом типе образование равномерно окрашивается зеленым цветом. Второй тип характеризуется мозаичной структурой с преобладанием зеленого цвета, на фоне которого определяются участки синего цвета. При третьем типе центральная часть образования картируется синим цветом, а периферическая часть зеленым. Четвертый тип характеризуется интенсивным синим окрашиванием области образования. При пятом типе вокруг образования, картирующегося интенсивным синим цветом, определяется синие окрашивание по периферии.

В большинстве зарубежных и отечественных работ указывается, что первый тип чаще соответствует образованиям доброкачественной природы, а четвертый и пятый характерны для образований злокачественной природы [10, 11, 13, 19]. Однако в трактовке природы изменений при втором и третьем типах эластограмм сохраняется значительное число спорных моментов.

Данная классификация охватывает только солидные варианты образований в молочных железах. В связи с чем, некоторые авторы в разных вариантах изменяют эту классификацию за счет дополнительного включения одного или двух типов, характеризующих жидкостные образования (кисты) или образования, включающие жидкостный компонент [10, 13, 29].

Выделение отдельных эластографических типов для жидкостных и жидкость-содержащих образований позволяет проводить дифференциальную диагностику между солидным образованием и образованием с густым жидким содержимым, что особенно актуально при небольших размерах образований, когда в В-режиме не всегда определяются признаки кисты, а исследование в доплеровских режимах также не дает дополнительных сведений (например, образования аваскулярны).

Таким образом, режим эластографии может иметь самостоятельное значение не только для дифференциальной диагностики солидных образований, но и для выявления жидкостного компонента в образованиях или рядом с образованием (небольшие внутрипротоковые образования на фоне небольшого расширения протока), что коренным образом может изменить диагностическую и лечебную тактику в отношении этих образований.

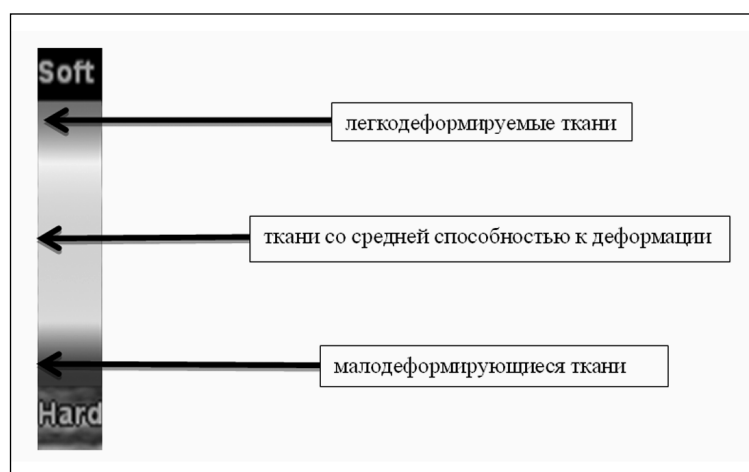


Рисунок 1. Цветовая шкала эластичности тканей, появляющаяся на мониторе аппарата ультразвуковой диагностики при использовании режима эластографии. Шкала отражает разную способность к деформации тканей под влиянием компрессии.

Цель

Показать роль компрессионной эластографии в ультразвуковой диагностике патологических изменений молочных желез.

Материалы и методы

Обследовано 446 женщин в возрасте от 18 до 72 лет с различными образованиями молочных желез. Все исследования выполнялись на ультразвуковом сканере фирмы Hitachi EUB 7500, с использованием мультимастотного линейного датчика. Оценку результатов производили согласно цветовой шкале эластичности, по которой степень смещаемости (деформируемости, жесткости) соответствует определенному цвету. Легкосмещаемые мягкие ткани кодируются красным цветом, ткани со средней смещаемостью, способностью к деформации под влиянием компрессии кодируются зеленым цветом, трудносмещаемые, плотные ткани кодируются синим цветом (рис. 1).

При определении зоны интереса ее размер должен был значительно превосходить размеры непосредственно зоны предполагаемых патологических изменений, так как для корректного сравнения нужна адекватная по площади зона «референтных тканей». Размер самой зоны предполагаемых патологических изменений, должен был составлять не более 25–30 % от размера области интереса при эластографии. Кроме того, важно, чтобы в рамках зоны интереса не было участков, которые не кодированы цветом.

В режиме эластографии одновременно осуществлялась оценка как подлежащих тканей в обычном В-режиме, так и эластографического изображения, кодированного цветом. Измерение коэффициента жесткости выполнялось при замороженном окне в режиме эластографии. За счет выбора в меню соответствующей опции производилась настройка

две области интереса, соответственно в зоне предполагаемых патологических изменений и в зоне «референтных тканей» (обычно жировая ткань), в которых происходило определение степени жесткости в процентах. При этом степень жесткости составляла 1 %, если объект размером 100 мм сжался на 1 мм. После подтверждения настройки двух сравниваемых областей интереса отображались степени жесткости в них и их соотношение, которое и называют коэффициентом жесткости. (Рис. 2–3)

На фоне изображения в В-режиме в правой части экрана желтым цветом выделены сравниваемые области интереса. Область «А» — в проекции патологического образования, соответствующая этой области средняя жесткость, выраженная в %, отображается в отдельном окне (белая стрелка). Область «В» — в проекции жировой ткани рядом с образованием, соответствующая этой области средняя жесткость также выводится на экране (желтая стрелка). Отношение В/А — коэффициент жесткости.

Результаты и их обсуждение

В зарубежной и отечественной литературе приводится очень большой разброс данных о величине коэффициента жесткости при образованиях разной природы. Однако в наших наблюдениях значение коэффициента жесткости при злокачественных образованиях в молочных железах колебалось от 3,6 до 79. Наименьший коэффициент жесткости имели образования жидкостной структуры, и в этих случаях он мог быть меньше единицы. Но при этом, по разным данным, показатели коэффициента жесткости от 2 до 6 могут оказаться диагностически неэффективными, и в таких случаях выносилась рекомендация о проведении биопсии.

Образования кистозной природы (у 72 пациенток) характеризовались наличием однородной

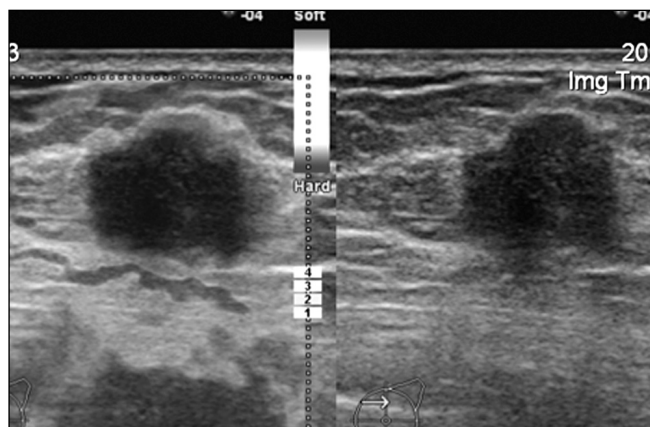


Рисунок 2. Изображение на экране монитора аппарата ультразвуковой диагностики при обследовании пациентки с образованием в молочной железе в режиме эластографии. Слева на экране — эластографическое изображение, кодированное цветом, справа — изображение в В-режиме.

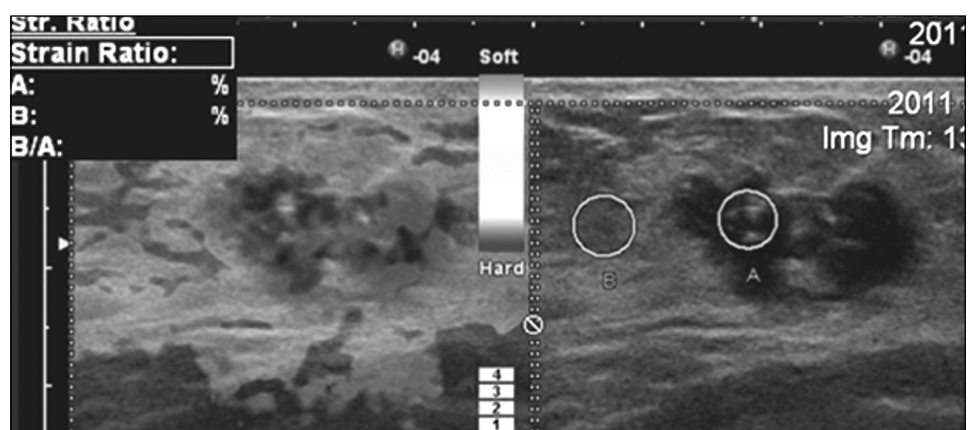


Рисунок 3. Статичное изображение в режиме эластографии.

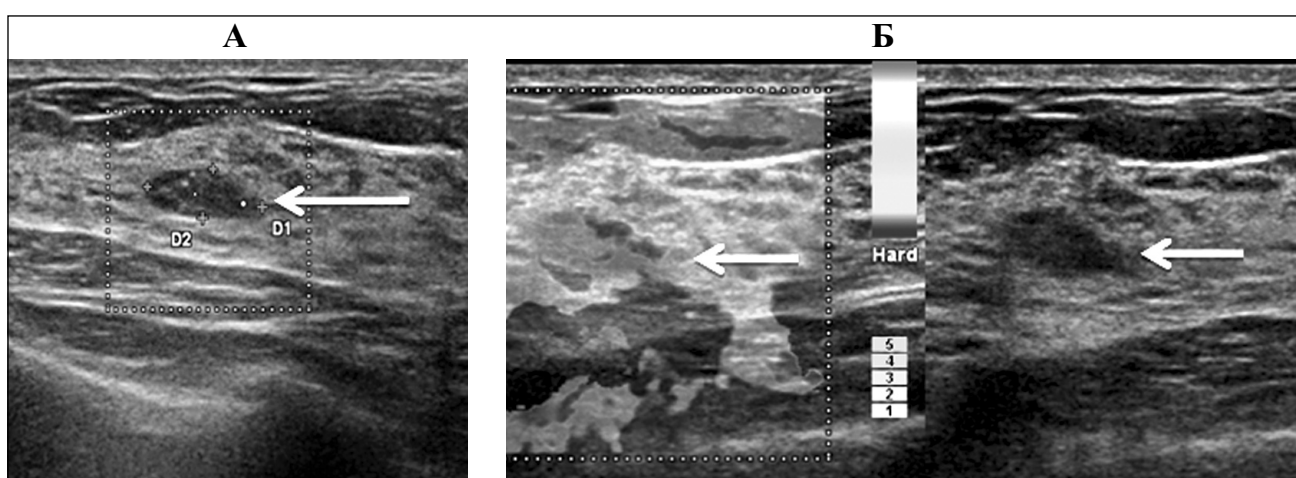


Рисунок 4. Больная Л., 26 лет. Киста левой молочной железы.
А — сонограмма молочной железы в В-режиме, б — эластограмма).

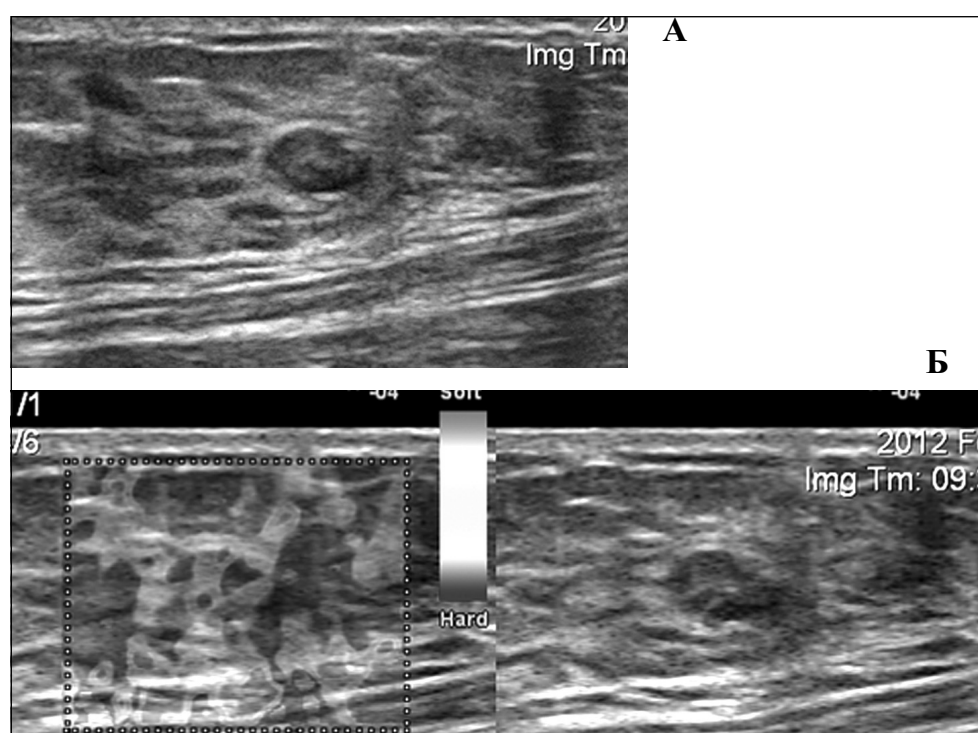


Рисунок 5. Больная А., 39 лет. Киста молочной железы.

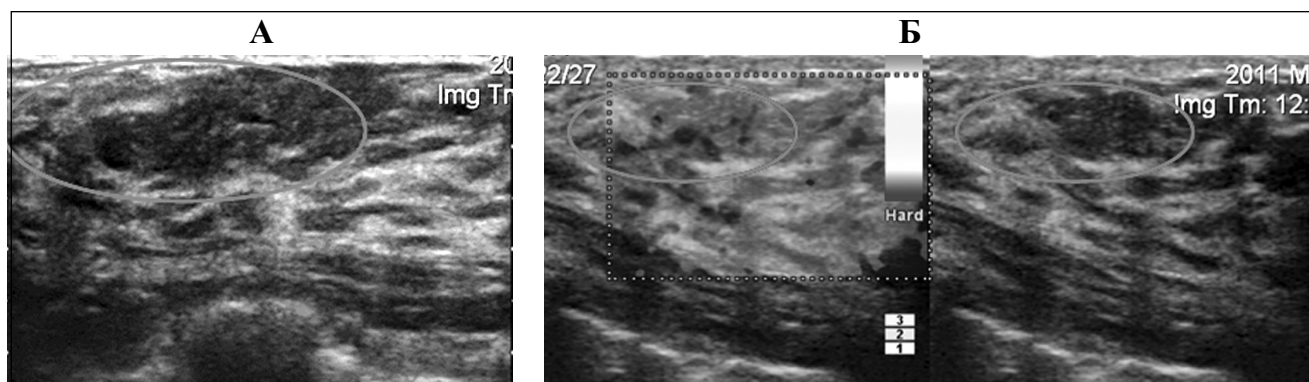


Рисунок 6. Больная Т., 24 лет. Аденоз.

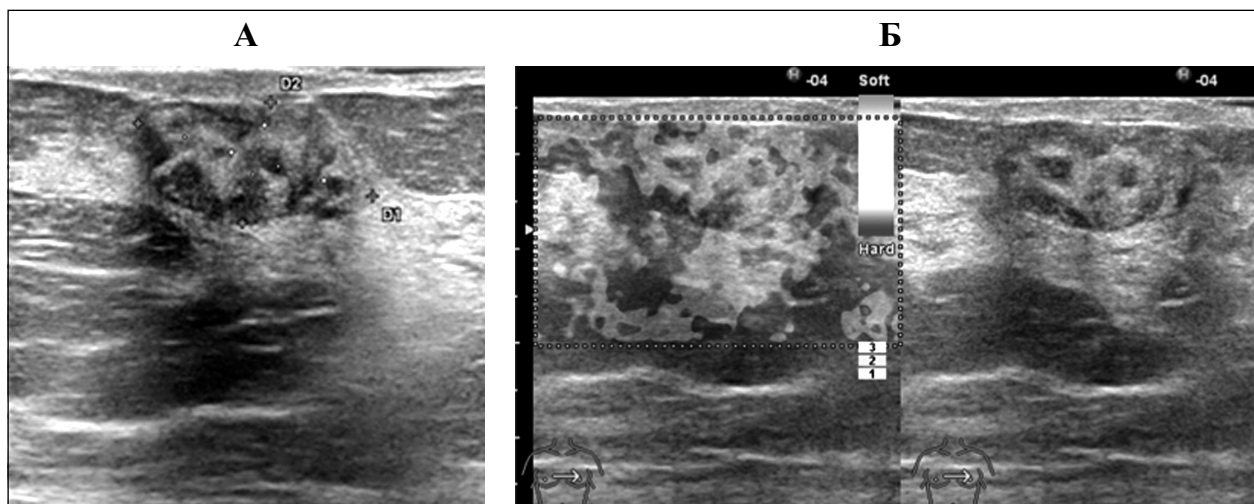


Рисунок 7. Больная Д., 41 год. Листовидная фиброаденома без признаков озлокачествления.

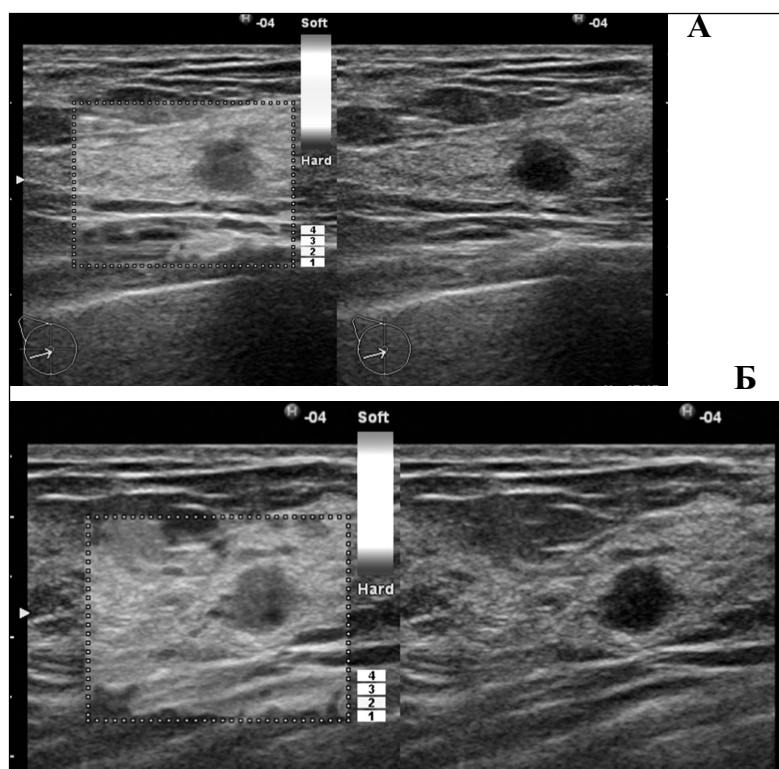


Рисунок 8. Больная Р., 34 года. Внутрипротоковое образование молочной железы.

гипоэхогенной структуры с четкими контурами, при этом в режиме эластографии определялось трех-слойное или мозаичное окрашивание (рис. 4, 5).

В процессе стандартного эхографического исследования в В-режиме было обнаружено небольшое гипоэхогенное образование (указано стрелкой). При использовании режима эластографии образование характеризуется мозаичным окрашиванием с участками красного цвета типичным для образований с жидкостным компонентом.

В процессе стандартного эхографического исследования в В-режиме было обнаружено небольшое гипоэхогенное образование округлой формы с четкими контурами. При использовании режима эластографии образование характеризуется трех-слойным окрашиванием с участками синего, зеленого и красного цвета типичным для жидкостных образований.

Для аденоза (48 пациенток) было характерно наличие в паренхиме молочной железы гипоэхогенных участков различной формы, как правило, с нечеткими контурами. При эластографии для этих участков была характерна мягкоэластическая консистенция с зеленым окрашиванием (рис. 6).

В процессе стандартного эхографического исследования в В-режиме (а) на фоне железистого слоя был обнаружен гипоэхогенный участок неправильной форма, без четких контуров (обведено красным).

При использовании режима эластографии (б) участку соответствует зона преимущественно мягкоэластической консистенции, что характерно для аденоза.

Фиброаденомы (114 пациенток) характеризовались наличием округлых либо овальных объемных

образований с четкими ровными контурами и неоднородной либо гипоэхогенной внутренней структурой, при этом в режиме эластографии определялась мягкоэластическая консистенция образования с зеленым или сине-зеленым окрашиванием (рис. 7).

В процессе стандартного эхографического исследования в В-режиме было выявлено образование неоднородной внутренней эхоструктуры, овальной формы, с четкими контурами.

При использовании режима эластографии образованию соответствует зона преимущественно мягкоэластической консистенции.

Солідные внутрипротоковые образования (56 пациенток) при эластографии характеризовались наличием лентовидной структуры красного цвета в гипоэхогенном образовании с сине-зеленым окрашиванием (рис. 8).

В процессе эхографического исследования в режиме эластографии (а) в области гипоэхогенного округлого образования на фоне железистого слоя определяется сине-зеленое окрашивание.

При изменении позиции датчика (б) видно, что к образованию подходит лентовидная структура красного цвета (стрелка), что позволяет предположить наличие внутрипротокового образования.

Солідные злокачественные опухоли (156 пациенток) характеризовались наличием гипоэхогенного образования округлой или овальной формы, как правило, с нечеткими неровными контурами, с интенсивным синим окрашиванием в режиме эластографии и значительным повышением коэффициента жесткости (рис. 9).

При подозрении на наличие вторичных изменений в подмышечных лимфатических узлах,

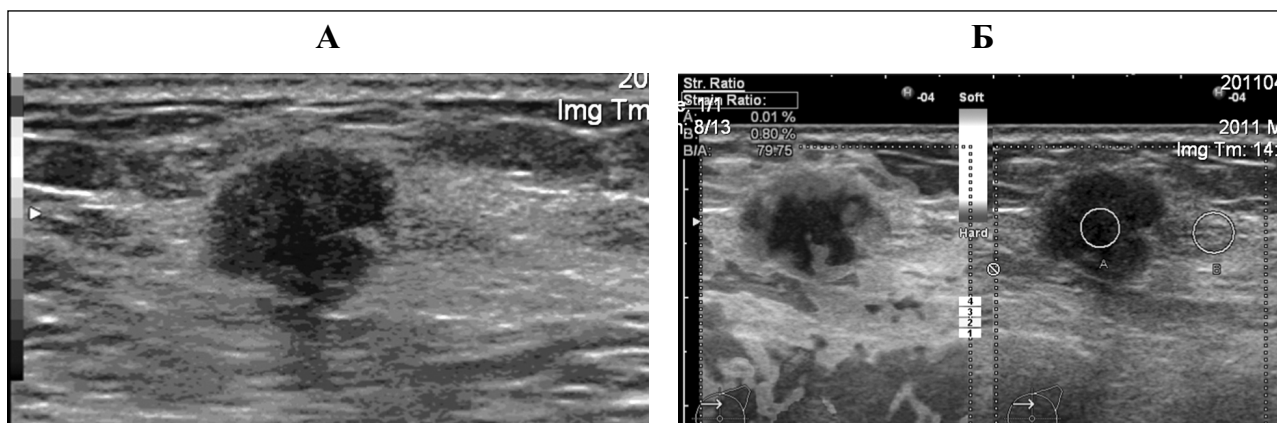


Рисунок 9. Больная К., 57 лет. Рак молочной железы.

а — гипоэхогенное образование в режиме цветового псевдоокрашивания.

Б — в режиме эластографии образование повышенной жесткости.

На рис б справа рассчитывается коэффициент деформации (жесткости) в области образования:

А — средняя жесткость в области, ограниченной ROI-A — 0,01 %.

В — средняя жесткость в области ограниченной ROI-B — 0,8 %.

В/А — коэффициент жесткости — 79,75.

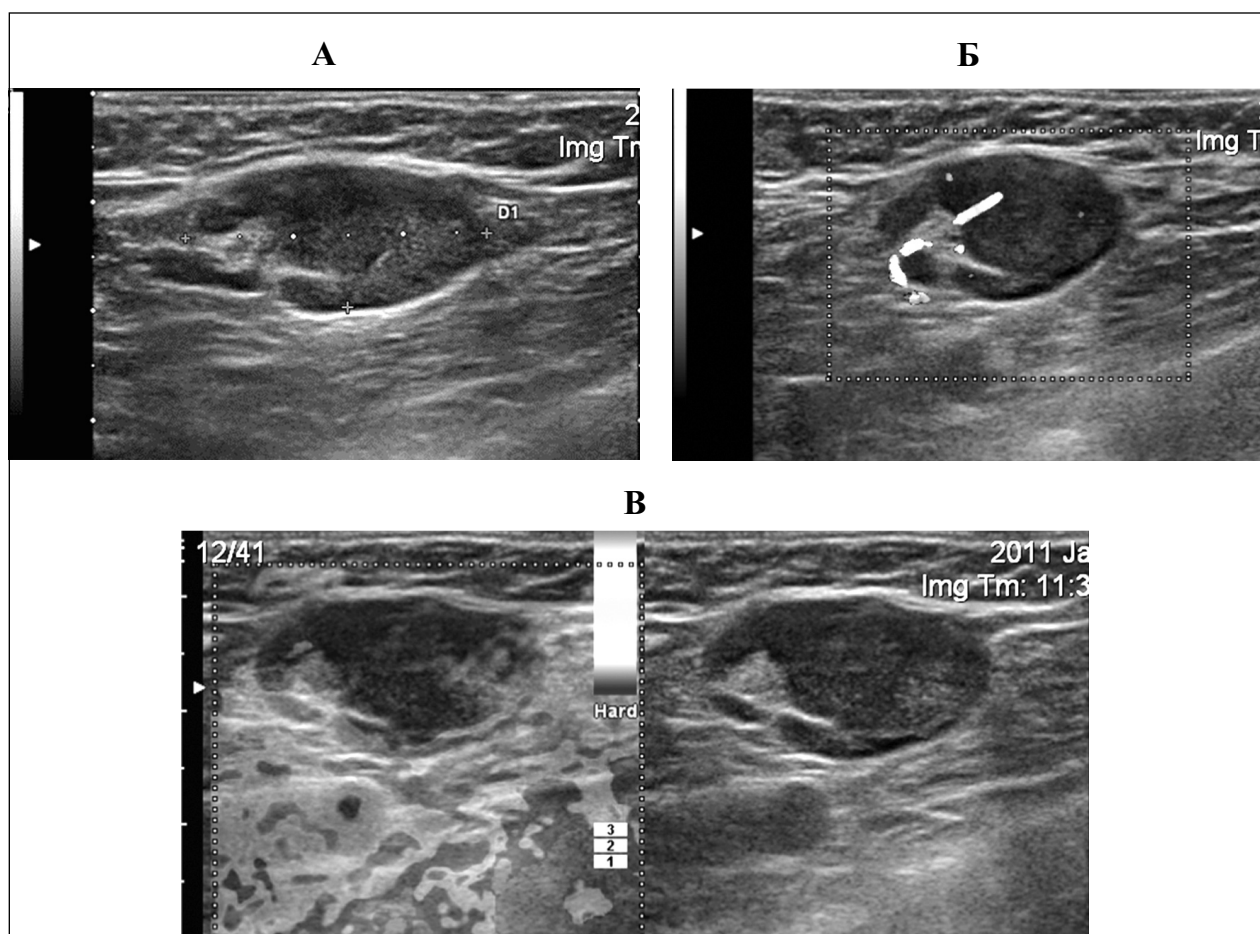


Рисунок 10. Стандартное ультразвуковое исследование подмышечного лимфатического узла пациентки с установленным диагнозом рака молочной железы (а), дополненное использованием режима цветового доплеровского картирования (б) и режимом эластографии (в).

в проекции этих лимфатических узлов в режиме эластографии также можно выявить занимающее значительную площадь интенсивное синее окрашивание (рис. 10). Применение режима эластографии открывает дополнительные возможности для объективизации данных комплексного ультразвукового исследования при формировании диагноза по системе TNM, а значит и для оптимизации помощи пациенткам со злокачественными образованиями молочных желез.

В процессе стандартного эхографического исследования в В-режиме на соответствующей образующей стороне был обнаружен увеличенный лимфатический узел с неравномерной гиперплазией коркового вещества (а).

При использовании режима цветового доплеровского картирования в зоне гиперплазии определяется аваскулярная зона, характерная для метастазов в лимфатические узлы (б).

При эластографии практически весь лимфатический узел окрасился в интенсивный синий цвет (в), что позволило трактовать изменения как метастаз в регионарный лимфатический узел.

Заключение

Ультразвуковое сканирование должно проводиться в соответствии со стандартной методикой с последовательным использованием мультислотных датчиков с частотами 5,5–9,0 МГц и 9,0–13,0 МГц для исключения выпадения из поля зрения отдельных участков молочной железы и включать исследование собственно молочных желез и зон регионарного лимфооттока в В-режиме, режимах цветового и энергетического доплеровского картирования, импульсного доплера. На современном этапе также должны использоваться режимы соноэластографии, применение которых значительно повышает возможности дифференциальной диагностики новообразований молочных желез.

Для эхографического изображения образований доброкачественной природы характерны отсутствие нарушения структуры окружающих тканей, преобладание продольного размера образования, округлая или овальная форма, четкие, ровные контуры, однородная эхоструктура, акустические эффекты в виде дистального усиления и боковых акустических теней, отсутствие васкуляризации или перифокальный

кровоток в области образования в режимах цветового и энергетического доплеровского картирования, преимущественно мягкоэластическая структура при проведении компрессионной эластографии с соответствующим коэффициентом жесткости.

Для эхографического изображения образований злокачественной природы характерны инфильтрующий тип роста, неправильная форма с преобладанием переднезаднего размера, неровные, нечеткие контуры, неоднородная внутренняя эхоструктура, дистальное ослабление акустического сигнала, наличие васкуляризации в области образования в режимах цветового и энергетического доплеровского картирования, сниженная эластичность с соответствующим коэффициентом жесткости при проведении компрессионной эластографии.

Литература

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. — 2006. — № 1. — С. 9–13.
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — 2009. — С. 1–158.
3. Маммология: Национальное руководство. Под ред. Харченко В.П., Рожковой Н.И. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — 328 с.
4. Berg W.A. Shear-wave Elastography Improves the Specificity of Breast US: The BE1 Multinational Study of 939 Masses // Radiology. — 2012. — Vol. 262, № 2. — P. 435–449.
5. Диагностика рака молочной железы / Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова, В.Н. Богатырева // М.: «Медицинское информационное агентство», 2005. — 240 с.
6. Заболотская Н.В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии // М.: «Стром», 2005. — 240 с.
7. Школьник Л.Д. Ранняя диагностика заболеваний молочной железы // Мед.вестник. — 2005. — № 30. — С. 9–11.
8. Analysis of normal breast tissue and a solid breast masses using three-dimensional ultrasound mammography // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 14. — P. 114–124.
9. Семиглазов В.В. Лучевая диагностика минимального рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47. — № 1. — С. 99–102.
10. Рожкова Н.И. Возможности соноэластографии в уточняющей диагностике злокачественных заболеваний молочной железы // Медицинский бизнес. — 2011. — № 9 (209). — С. 80–86.
11. Сенча А.Н. Соноэластография и новейшие технологии ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы. — М.: «Видар», 2010. — 52 с.
12. Athanasiou A. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging — preliminary results // Radiology. — 2010. — Vol. 256. — P. 297–303.
13. Cho N. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses // J Ultrasound Med. — 2010. — Vol. 29. — P. 1–7.
14. Fleury E.F. Appearance of breast masses on sonoelastography with special focus on the diagnosis of fibroadenomas // Eur Radiol. — 2009. — Vol. 19. — P. 1337–1346.
15. Itoh A. Breast Disease: clinical application of US elastography for diagnosis // Radiology. — 2006. — Vol. 239. — P. 341–350.
16. Locatelli M. Characterization of breast lesions with real-time sonoelastography: results from the Italian multicenter clinical trial // European Congress of Radiology; March 9–13, 2007; Vienna, Austria.
17. Moon W.K. Computer-Aided Analysis of Ultrasound Elasticity Images for Classification of Benign and Malignant Breast Masses // AJR. — 2010. — Vol. 195, № 6. — P. 1460–1465.
18. Raza S. Using realtime tissue elastography for breast lesion evaluation: our initial experience // J Ultrasound Med. — 2010. — Vol. 29. — P. 551–563.
19. Samani A. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples // Phys Med Biol. — 2007. — Vol. 52. — P. 1565–1576.
20. Sandrick K. 3D ultrasound: more than just a pretty picture // Supp. Diagnostic Imaging. — 2000. — № 3. — P. 2–8.
21. Tardivon A. Elastography of the breast: Prospective study of 122 lesions // Radiology. — 2007. — Vol. 88. — P. 657–662.

СИМУЛЬТАНТНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ И АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА С КОРРЕКЦИЕЙ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА

*Н.Ф. Прийма², Д.О. Иванов², Ю.В. Петренко², И.А. Комолкин¹, А.П. Афанасьев¹,
В.В. Попов¹, М.Л. Гордеев², Е.В. Грехов², Т.М. Первунина², Т.Л. Вершинина²*

¹ Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Прийма Николай Федорович — старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Иванов Дмитрий Олегович* — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Петренко Юрий Валентинович* — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Комолкин Игорь Александрович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста ГБОУ СПбГПМУ; *Афанасьев Ардан Петрович* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста ГБОУ СПбГПМУ; *Попов Валерий Витальевич* — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией «Новых медицинских технологий» НИЦ ГБОУ СПбГПМУ; *Гордеев Михаил Леонидович* — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Грехов Евгений Викторович* — кандидат медицинских наук, руководитель группы детской кардиохирургии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Первунина Татьяна Михайловна* — кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Вершинина Татьяна Леонидовна* — детский кардиолог педиатрического отделения, ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 702–68–55. E-mail: doiwanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме

Представленный случай наглядно иллюстрирует современные возможности диагностики, лечения и реабилитации современного кардиохирургического центра, мастерство кардиохирургов и хирургов ортопедов. Все пациенты с синдромом Марфана и диагностированной аневризмой аорты должны состоять на учете у кардиолога и кардиохирурга, для своевременного решения вопроса о способах и методах хирургического вмешательства.

Ключевые слова: синдром Марфана, кардиохирургия, аневризма аорты, воронкообразная деформация грудной клетки.

SURGICAL PROSTHESIS OF THE ASCENDING AORTA AND AORTIC VALVE REPLACEMENT WITH THE CORRECTION OF THE FUNNEL-LIKE DEFORMATION OF THE CHEST IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME

*N.F. Priima², D.O. Ivanov², Y.V. Petrenko², I.A. Komolkin¹, A.P. Afanasiev¹,
V.V. Popov¹, M.L. Gordeev², E.V. Grechov², T.M. Pervunina², T.M. Vershinina²*

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitri O. Ivanov — director of the and Pediatrics Perenatology Institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

This case illustrates the modern possibilities of diagnostics, treatment and rehabilitation of modern cardiosurgical center, the skill of medical and orthopedic surgeons. All patients with Marfan syndrome and diagnosed aneurysm of the aorta must be registered with a cardiologist and surgeon, for the timely solution of the question about the ways and methods of surgical intervention.

Key words: Marfan syndrome, cardiac surgery, aortic aneurysm, funnel-shaped chest deformation.

Статья поступила в редакцию 01.02.13, принята к печати 12.02.13.

Синдром Марфана — наследственное системное заболевание соединительной ткани с классической триадой основных поражений опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и глаз. Синдром Марфана встречается как у мужчин так и у женщин с частотой 1:3000–5000, при этом нет никаких этнических или географических особенностей данного заболевания. Для больных типичны высокий рост, арахнодактилия, гиперподвижность суставов. Часто наблюдаются структурные дефекты скелета: сколиоз, кифоз, деформация переднего отдела грудной клетки (воронкообразная или килевидная), долихоцефалия, узкое лицо, высокое готическое небо, плоскостопие, арахнодактилия, сандалевидная щель. Характерны изменения органа зрения: вывих и подвывих хрусталика, сферофакия, глаукома, катаракта, отслойка сетчатки, мегалокорнея, миопия, голубые склеры. Могут отмечаться грыжи, мышечная гипотония, нефроптоз. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто при синдроме Марфана встречаются патология аорты и клапанного аппарата. Патология аорты при синдроме Марфана встречается от 65 % до 100 % [1–5]. Чаще расширяется участок синуса Вальсальвы и/или восходящей части аорты (63,6 %). Как правило, значительное расширение аорты наступает после 13 лет жизни. Увеличение диаметра корня аорты происходит обычно равномерно и симметрично и более выражено у мальчиков. Изолированная дилатация корня аорты протекает бессимптомно, иногда могут отмечаться боли за грудиной при физической нагрузке — аорталгии, возникающие от перерастяжения аортальной стенки [1, 6–8]. Наряду с аневризмой синуса Вальсальвы и восходящей части аорты при болезни Марфана могут наблюдаться аневризмы дуги, нисходящей части аорты и брюшного отдела аорты [4, 9–11, 13]. Расслоение стенки аорты может закончиться острым разрывом или хроническим расслоением

с формированием аневризматического «мешка» огромных размеров. При аневризме восходящей аорты из-за компрессии верхней полой вены могут отмечаться головные боли, отечность лица. При аневризме дуги аорты могут наблюдаться боли за грудиной и в межлопаточной области, осиплость голоса, обусловленная сдавлением возвратного нерва, рефлекторный кашель, дисфагия. При торакоабдоминальных аневризмах на первый план выступают симптомы поражения висцеральных артерий брюшной аорты. Больные отмечают боли в животе, эпигастральной области, чувство тяжести, усиленной пульсации в животе. Осложнения аневризм с их разрывом в соседние органы возникают остро, приводят к шоку и сердечно-сосудистому коллапсу. Бурно развивается симптоматика внутреннего кровотечения в соответствующие органы (легочное кровотечение, в плевральную полость, перикард, забрюшинное пространство). Поражение аорты при синдроме Марфана определяет прогноз и тяжесть заболевания у основной части больных. Среди взрослых пациентов прогноз для жизни является неблагоприятным, летальный исход наступает у половины больных синдромом Марфана среди лиц мужского пола до 40-летнего возраста, а среди женского — до пятидесятилетнего [1, 6, 7, 12, 14].

Однако, возможен ранний смертельный исход из-за, так называемого, «молниеносного» перинатального синдрома Марфана, приводящего к летальному исходу в раннем детстве. Критические периоды, в которые существует высокий риск разрыва аневризм, соответствуют 15–18 годам и 40–45 годам жизни. Аортальная недостаточность связана с аннуло-аортальной эктазией и миксоматозной трансформацией клапана. Рентгенологически при аневризмах восходящей аорты отмечается расширение тени сосудистого пучка вправо и выбухание правой стенки восходящей аорты. При аневризмах дуги аорты тень расширенной аорты располагается

по средней линии, весь сосудистый пучок резко расширен. Аневризмы нисходящего отдела аорты выбухают в левое легочное поле.

С помощью эхокардиографии определяют наличие расслоения, размер и протяженность аневризматического участка. При необходимости в диагностике аневризм аорты используются чрезпищеводная эхокардиография, селективная ангиография, компьютерная томография средостения и ядерно-магнитный резонанс. Световая и электронная микроскопия пораженной стенки аорты выявляет фрагментацию и дезорганизацию эластических волокон, изменения меди, проявляющиеся выраженной деструкцией, медионекрозом с образованием кистозных полостей заполненных мукоидной метохромной субстанцией, фрагментацией и дезорганизацией эластических волокон.

Помимо аневризмы аорты при синдроме Марфана часто встречается патология клапанного аппарата сердца. Например, существует тесная связь между размером корня аорты и величиной аортальной регургитации. При диаметре корня аорты более 4 см регургитация минимальна, при диаметре более 5 см отмечается регургитация 1–2 степени у 81 % больных, а при диаметре равном и более 6 см имеет место регургитация более 2 степени у всех пациентов. Частота встречаемости пролапса митрального клапана при синдроме Марфана варьирует от 61,0 до 100,0 %. Аускультативно могут выслушиваться изолированные среднесистолические щелчки, сочетание щелчков с поздним систолическим шумом, голосистолический шум. Основными осложнениями пролапса митрального клапана при синдроме Марфана являются митральная регургитация, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия с миксоматозно измененных створок клапана. Хроническая митральная регургитация обусловлена значительным расширением левого атриовентрикулярного фиброзного кольца и неполным смыканием створок. Острая митральная регургитация возникает вследствие отрыва сухожильных нитей от створки («flap mitral valve»). Обе формы митральной недостаточности (хроническая и острая) приводят к левожелудочковой дисфункции, предсердным аритмиям, застойной сердечной недостаточности. Особенно тяжело митральная регургитация протекает у детей раннего возраста. При патоморфологическом исследовании митральный клапан имеет удлиненные сухожильные хорды, склонные к разрывам. Створки клапана увеличены имеют утолщенные края, фиброзное митральное кольцо расширено. Миксоматозная трансформация наблюдается как в створках, так и хордальном аппарате. Подобные, но

менее тяжелые изменения могут быть обнаружены в 3-х створчатом клапане.

Анамнез: Пациент Се-ов 15 лет в сентябре 2011 г. был направлен в Санкт-Петербургскую Государственную Педиатрическую Медицинскую Академию хирургом районной поликлиники, для коррекции врожденной воронкообразной деформации грудной клетки с диагнозом: Синдром Марфана. Врожденная воронкообразная деформация грудной клетки 3 ст. Из анамнеза известно, что деформация грудной клетки выявлена у ребенка сразу после рождения. Постоянно наблюдался ортопедом поликлиники по месту жительства. В возрасте 11 лет появились приступы сердцебиения. Обследовался у кардиолога. Диагностирована реципрокная АВ-узловая пароксизмальная тахикардия (круговая тахикардия с повторным входом возбуждения). Назначена терапия верапамилом, которую пациент получал нерегулярно. Пациент был обследован у генетика. Заключение: Синдром Марфана. При обследовании на 2-ом хирургическом отделении Санкт-Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии основной диагноз был уточнен и верифицирован. После осмотра кардиологом и выполнения эхокардиографического исследования был направлен к кардиохирургу.

Обследование в клинике (приводятся результаты обследования в двух лечебных учреждениях).

Клинический анализ крови, лейкоцитарная формула, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без отклонений от нормальных значений.

Ортопедический статус: Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Обычной окраски. Рост — 191 см, Вес — 55.5 кг. **Голова** (форма черепа) — башенный череп. Окружность головы (по линии проходящей через лобные и затылочные бугры) — 57 см. При виде спереди надплечье справа выше левого. Отмечается укорочение правой верхней конечности на 3 см, гипермобильность суставов. **Грудная клетка:** (см. Рис 1, Рентгенограмму 1) цилиндрической формы, асимметрична. Над- и подключичные ямки выражены умеренно. Телосложение **астеническое**. Окружность грудной клетки при выдохе 75 см, при выдохе 81.5 см, в покое 78 см. Экскурсия грудной клетки 6 см. **Размеры воронки:** высота — 23 см., ширина — 19 см., глубина — 6 см. **Индекс Гижицкой = 0.5.** Расстояние от передне-верхней ости подвздошной кости до отвеса справа — 19 см, слева 19 см. Вид сбоку — обращает на себя внимание кифоз в поясничном отделе позвоночника. Вид сзади — лопатки

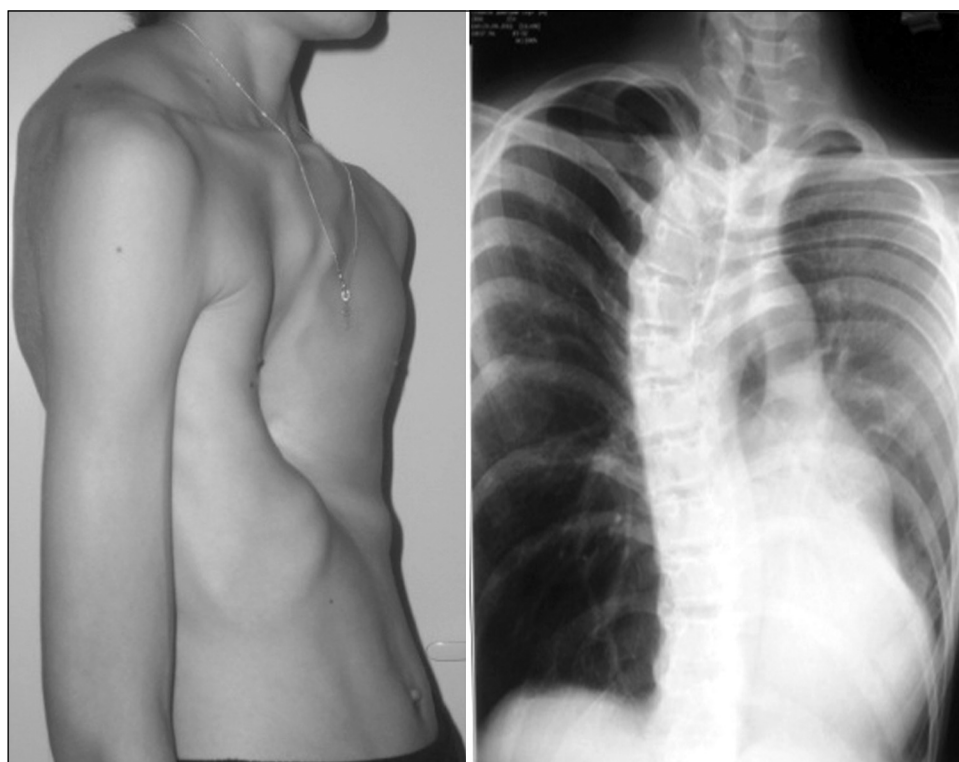


Рисунок 1. Рентгенограмма 1.

Слева фотография грудной клетки пациента с выраженной воронкообразной деформацией. Справа — рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции. Грудная клетка деформирована за счет выраженного правостороннего сколиоза грудного отдела позвоночника, легкие расправлены, инфильтрации нет. Корни легких не визуализируются. Тень сердца смещена влево, развернута. Аорта выглядит расширенной в восходящем отделе. Диафрагма четкая. Синусы свободны.

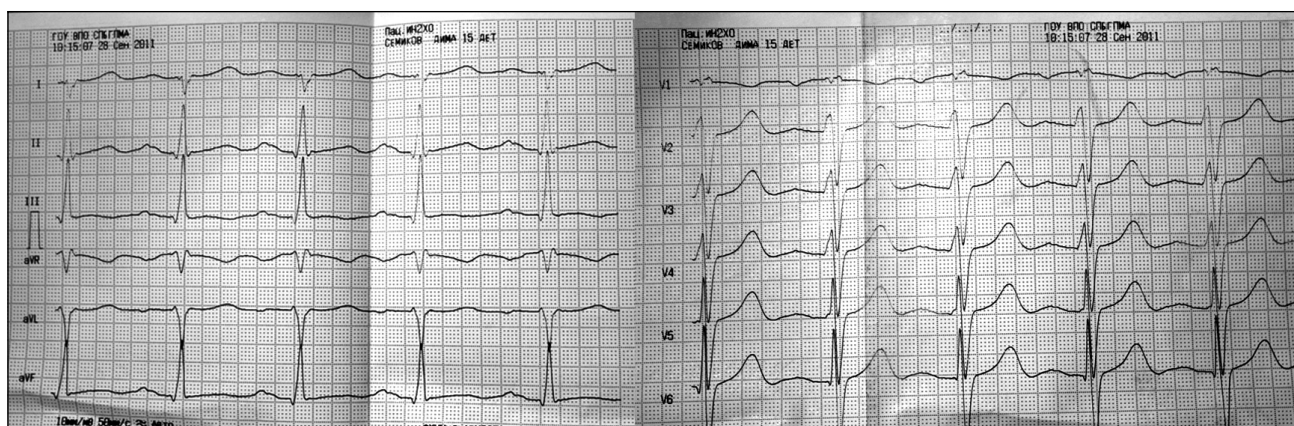


Рисунок 2. Электрокардиография от 28.09.2011.

На электрокардиограмме ($P = 140$ мсек; $PQ = 188$ мсек; $QRS = 100$ мек; $QT = 380$ мсек.) регистрировался синусовый ритм с ЧСС = 85–90 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Электрокардиографические признаки внутрисердечной блокады и гипертрофии левого предсердия, повышенной нагрузки на правый желудочек. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Уплотнение зубцов «Т» в отведениях: II, III, aVF.

расположены асимметрично относительно отвеса, брошенного от остистого отростка VII шейного позвонка. **Углы лопаток:** угол правой лопатки стоит выше левого на 4 см. Расстояние от верхней ости лопатки до отвеса справа — 13 см, слева — 8 см.

Расстояние от угла лопатки до отвеса справа 10 см, слева 3 см. Межгрудная складка располагается правее на 1 см. по отношению к отвесу. **Позвоночник** — в шейном отделе ось не изменена. В грудном отделе отмечается отклонение оси позвоночника

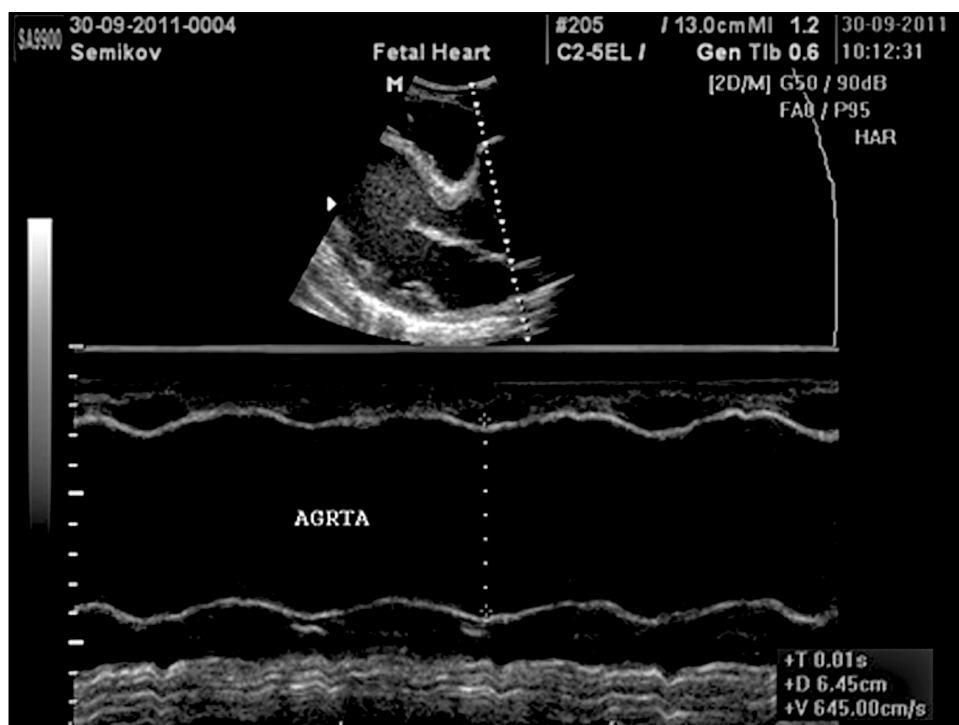


Рисунок 3. Эхокардиограмма 1.

от отвеса вправо на 2.5 см. В поясничном отделе отмечается отклонение оси позвоночника от отвеса вправо на 1.0 см., кифоз. Таз : перекоса таза не определяется. Угол талии справа сглажен, слева усилен. **Нижние конечности:** амплитуда движений в суставах нижних конечностей в полном объеме. Гипермобильность суставов. Походка не изменена, ходит в обычной обуви.

26.10.11 проведено **суточное мониторирование электрокардиограммы (по Холтеру):** Синусовый ритм с ЧСС от 69 до 148 в минуту. ЧСС средняя днем 89 в минуту, ЧСС средняя ночью 85 в минуту, с максимальным увеличением ЧСС до 132 в мин. (в 04:28). Тахикардия ночью. ЧСС днем в пределах возрастной нормы. Циркадный индекс 104 %. Регистрировались одиночные желудочковые полиморфные экстрасистолы Всего — 12 (днем — 3, ночью — 9). Одиночные предсердные экстрасистолы (в том числе с АВ блокадой 1 степени) с предэктопическим интервалом от 327 до 716 мсек. Всего: 180 (8 в час). Днем 77 (6 в час). Ночью: 103 (10 в час). Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. В течение суток наблюдалось удлинение скорректированного QT — интервала свыше 450 мс в течение 18 ч 47 мин (85 % времени).

06.10.11 **Проведена эхокардиография:** Аорта — 64 мм; **Левое предсердие** — 36 мм; индекс объема — 28 мл/м кв; МПП не изменена; **Левый**

желудочек МЖП 10–13 мм; ЗС–7 мм; ИММ–126 г/кв.м; КДР–64 мм; КСР–41 мм; КДО–125 мл; КСО–57 мл; УО–68 мл; ФВ Симпсон–54 %; ФВ Тейхольц–65 %; ФУ–36 %; кинетика не изменена. **Правый желудочек:** парастернальная позиция — 31 мм; 4-камерная — 33 мм. **Правое предсердие:** 42X38 мм; индекс объема 22 мл/м кв. **Легочная артерия:** 32 мм; расчетное систолическое давление 30 мм рт.ст. **Нижняя полая вена:** 24 мм; спадение на вдохе >50; **Аортальный клапан:** V max 0,68 м/с; dPmax 1,84 мм. рт. ст. **Митральный клапан:** Ve 0.61 м/с, Va 0.42 м/с, Ve\Va 1.47, Tdec 184 мс. **Трикуспидальный клапан:** регургитация 1 степени, dPtr 28 мм. рт. ст.

Пульмональный клапан: V max 0.45 м/с; dPmax 0.70 мм. рт. ст, регургитация приклапанная.

Небольшая дилатация левого желудочка (на уровне базальных сегментов 5.6 см, на уровне срединных 6.4 см). Остальные полости не расширены. Небольшая эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ИММ–126 г/м.кв; ОТС–0.22). Максимальная толщина миокарда определяется в области базального сегмента передней части МЖП (1.3 см). Локальные нарушения кинетики не выявлены. Выраженное расширение аорты на уровне синусов и начала восходящего отдела. Дуга аорты не расширена. Легочный ствол расширен до 3.2 см.

Исследование аорты в «М»-модальном режиме эхокардиографического исследования. На уровне синусов Вальсальвы диаметр составил 64 мм. Необ-

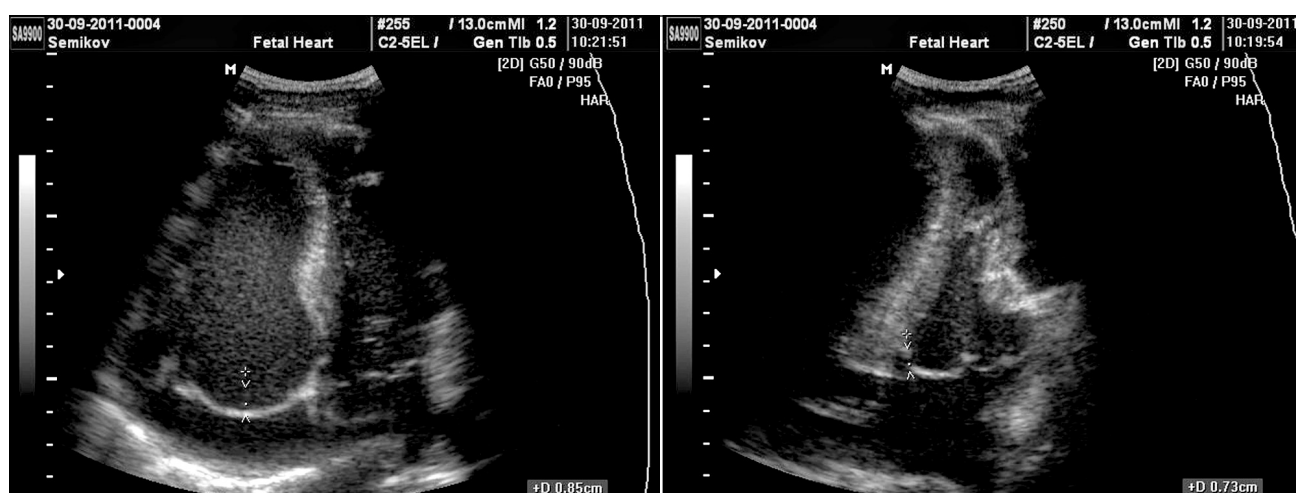


Рисунок 4. Эхокардиограмма 2.

На представленных эхокардиограммах, выполненных из апикальной четырехкамерной позиции представлены: слева — пролабирование створок митрального клапана, справа — трикуспидального.

ходимо отметить малоподвижность аорты (гипокинезия — низкая амплитуду систоло-диастолических экскурсий). Отмечается истончение стенок аорты.

Аортальный клапан представлен тремя асимметричными полулуниями за счет увеличения некоронарного. Комиссура между правым и левым полулуниями не раскрыта, уплотнена; клапан функционирует как двухстворчатый. Створки митрального клапана удлинены (длина передней створки — 3.3 см), не утолщены, пролабируют в полость левого предсердия с максимальной амплитудой на уровне тела задней створки до 1.7 см. Удлинение, пролапс створок трикуспидального клапана (до 0.7 см).

Пульмональный клапан без существенных изменений. Межпредсердная и межжелудочковая перегородки прослеживаются на всем протяжении. Доплер КГ: Аортальная регургитация 1 — 2 степени (центральная струя, vena contacta — 0.4 см.), ми-

тральная регургитация 1–2 степени (эксцентричная струя под переднюю створку клапана), трикуспидальная регургитация 1 степени.

Слева в режиме цветного доплеровского картирования визуализирована центральная струя аортальной регургитации (обратного диастолического тока крови через сомкнутые створки аортального клапана). Справа -визуализирован аортальный клапан. Стрелочками отмечены три створки клапана. По данным эхокг отмечалось неполное расхождение по комиссурам правой и левой коронарных створок, поэтому клапан функционировал как двухстворчатый. Систолическое раскрытие створок аортального клапана было достаточным. Площадь (оцененная планиметрически) составила 7,5 кв. см.

Заключение ЭХОКГ: Аневризма корня и восходящего отдела аорты без признаков расслоения. ВПС: неистинный бicuspidальный аортальный

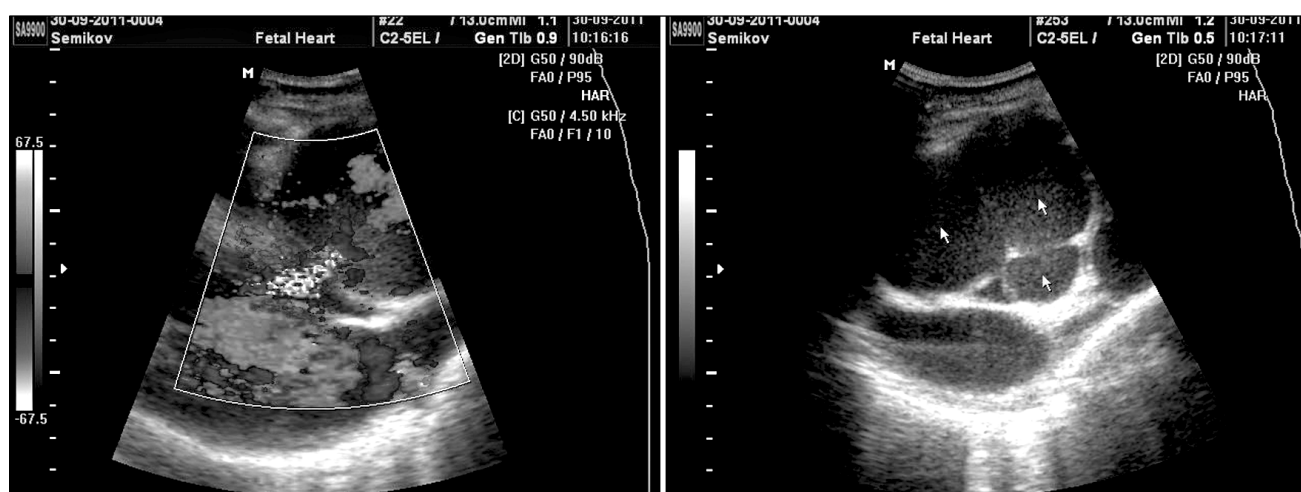


Рисунок 5. Эхокардиограмма 3.

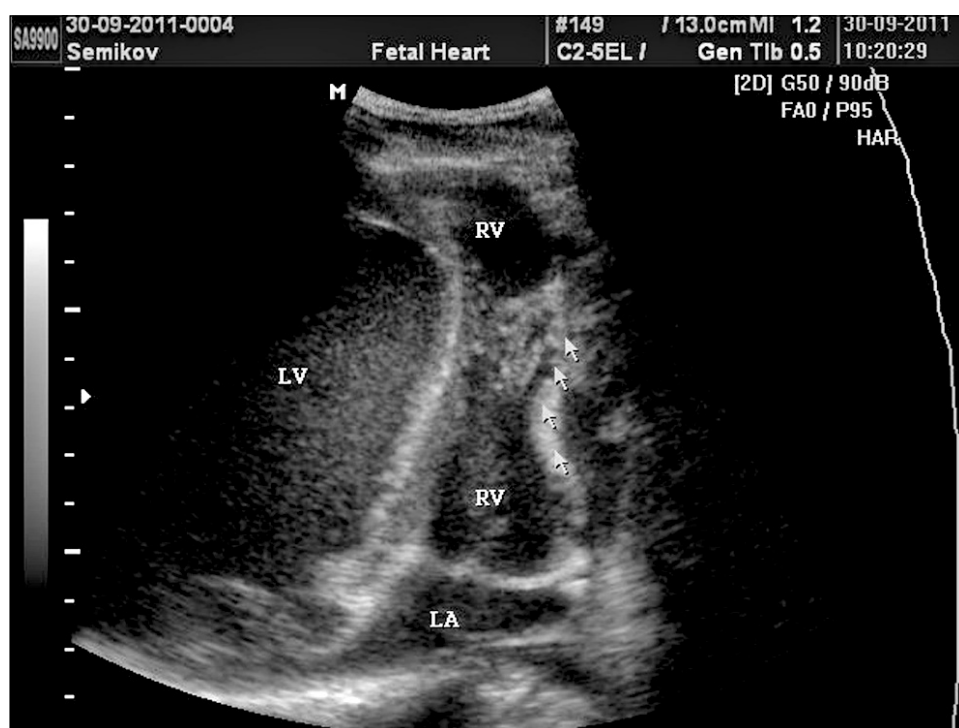


Рисунок 6. Эхокардиограмма 4.

клапан с легкой недостаточностью, без стеноза. Проплапс митрального клапана 3 ст, гемодинамически малозначимый. Проплапс трикуспидального клапана 1–2 ст.

Выраженная деформация правого желудочка за счет компрессии сердца со стороны грудинно-реберного комплекса. Отмечается изменение геометрии правого желудочка по типу «гантелеобразной». Зона наибольшей деформации отмечена стрелочками. Повышена трабекулярность правого желудочка.

КТ-ангиография аорты 28.10.11. Отмечается расширение синовальвулярной и синотубулярной зон восходящего отдела аорты до 6.5×7.0 см. Протяженность расширения 6.7 см, просвет дистальных отделов аорты не изменен. Коронарные артерии отходят типично, топография и просвет не нарушены. Нисходящая грудная аорта удлинена, что обуславливает отхождение плечеголового ствола и левой общей сонной артерии от восходящей части. Признаков отслойки интимы аорты не выявлено. Просвет абдоминальной аорты и ее ветвей не изменен.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

С обеих сторон ОСА, ВСА, НСА проходимы. Стенки артерий не утолщены, без патологических изменений, дифференцировка КИМ на слои сохранена. Кровоток по артериям магистрального

типа, скоростные показатели в пределах нормы, без гемодинамически значимой асимметрии. При исследовании позвоночных артерий выявлено локальное увеличение по диаметру левой позвоночной артерии до 10 мм на протяжении 15 мм на уровне 1-го сегмента, стенки ровные, признаков диссекции не выявлено. Заключение: Аневризма левой позвоночной артерии на уровне сегмента V1.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. При доплерографии в стволе левой общей сонной артерии регистрируются патологические диастолические «провалы» доплерограммы (помечены стрелочками), вызванные обратным диастолическим током крови в связи с аортальной регургитацией.

Окулист 28.10.11: глазное дно без патологии. Непостоянное расходящееся косоглазие OU.

Электроэнцефалография — диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга ирритативного характера легкой степени выраженности. Ирритация диэнцефальных структур (в виде регистрации всплесков альфа-волн, распространяющихся билатерально-синхронно). Специфической эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Аллергологический анамнез: со слов не отрицается.

По данным обследования в клиниках был подтвержден и уточнен диагноз. После проведения

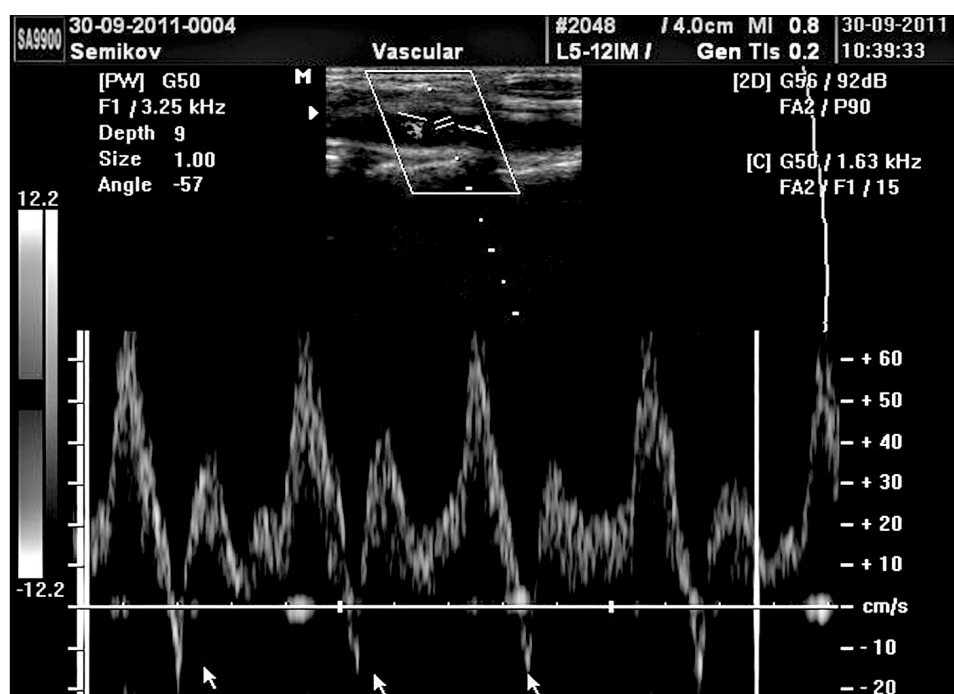


Рисунок 7. Допплерограмма 1.

консилиумов с участием проф. Э.В. Ульриха, заведующего 2-м хирургическим отделением В.В. Авраменко, главного кардиохирурга центра Гордеева М.Л. и ведущего детского кардиохирурга Грехова Е.В., было рекомендовано хирургическое лечение — протезирование корня и восходящего отдела аорты клапано-содержащим протезом, пластика трикуспидального и митрального клапанов.

Диагноз: Синдром Марфана. Аневризма корня восходящей аорты. Диссекция восходящего отдела аорты. Бикуспидальный клапан аорты. Аортальная регургитация 2 степени. Проплапс створок митрального клапана 3 тепени. Митральная регургитация 1 — 2 степени. Проплапс створок трикуспидального клапана. Трикуспидальная регургитация 2 степени. ХСН 1–2 ф.кл.

Сопутствующий: Резидуально-органическое поражение ЦНС. Синдром Арнольда-Киари 1 ст. Врожденная воронкообразная деформация грудной клетки 3 ст. Правосторонний грудно-поясничный кифосколиоз 3 ст. Непостоянное расходящееся косоглазие ОУ. Искривление носовой перегородки. Правосторонний нефроптоз, ПН 0. Пароксизмальная АВ реципрокная тахикардия, ремиссия от 2009 г. Аневризма позвоночной артерии слева.

Операция: Операция Bentall — De Bono (протезирование восходящей аорты и аортального клапана с использованием клапаносодержащего кондукта МедИнж 29 мм). Шовная аннулопластика митрального клапана в модификации Batista. Шовная аннулопла-

стика трикуспидального клапана в модификации Batista. Пластика перикарда синтетической заплатой «Preclude». Мобилизация реберно-грудинного комплекса, остеосинтез грудины загрудинно титановой пластиной и надгрудинно пластиной «Matrix rib» (4 винта) от 29.02.2012 г.

Протокол оперативного вмешательства от 29.02.2012:

Срединная стернотомия. Вскрыт перикард. Кальцированы аорта и полые вены. Аорта на уровне клапана значительно расширена (до 7 сантиметров), с последующим расширением и восходящего отдела, на расстоянии 2 см перед брахиоцефальными сосудами аорта внешним диаметром 25–27 мм. Дуга аорты и брахиоцефальные артерии не расширены. Левое предсердие умеренно дилатировано. Коронарных артерий две, отходят от соответствующих синусов. От правого коронарного синуса отдельным устьем отходит дополнительная ветвь (около 2–3 мм от устья ПКА). Диаметр коронарных артерий соответствует возрастным нормам.

После поперечной аортотомии ревизован аортальный клапан. Клапан анатомически сформирован как трехстворчатый, но функционировал как двустворчатый, за счет рудиментарной комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками. Створки избыточно перерастянута, синусы распластаны за счет гипердилатации клапанного кольца. Коаптация створок отсутствует. Субаортальной обструкции нет. **Имеется аневризма восходящего отдела аорты с диссекцией внутреннего слоя**

распространяющаяся по медиальной стенке от корня до 2 см. проксимальнее брахиоцефальных сосудов (включая периаортную зону левой коронарной артерии).

Створки аортального клапана полностью иссечены. Выкроены устья обеих коронарных артерий на площадках по типу «пуговиц», устье конусной ветви сохранено. Имплантирован клапаносодержащий конduit диаметром 32 мм. с механическим протезом МедИнж 29 мм. Проксимальный конец кондуита фиксирован на 18 отдельных п-образных швах на синтетических прокладках. Последовательно реимплантированы устья обеих коронарных артерий. Для этого поочередно созданы отверстия в стенке кондуита и далее непрерывным обвивным швом фиксированы коронарные «пуговицы». Задняя стенка восходящего отдела аорты оставлена нативной. Восстановлена восходящая аорта непрерывным обвивным швом, адаптирован диаметр кондуита под диаметр нативной аорты, т.к. имелось несоответствие в 10 мм. Следующим этапом ревизован митральный клапан путем доступа через левое предсердие, вскрытое ниже борозды Ватерстоуна над устьями правых легочных вен. Клапанное кольцо дилатировано до 5.5 см. Проплапс передней створки. Подклапанный аппарат передней створки перерастянут. Выполнена шовная аннулопластика митрального клапана в модификации Batista. Клапанное кольцо сужено до 2.8–3 см. Герметизировано левое предсердие непрерывным обвивным швом. Ревизован трикуспидальный клапан. Клапанное кольцо дилатировано до 5 см. Подклапанный аппарат и створки не изменены. Выполнена шовная аннулопластика трикуспидального клапана в модификации Batista. Тщательная профилактика тромбоэмболии. Герметизировано правое предсердие. Снятие окклюзии с аорты. Восстановление сердечной деятельности через фибрилляцию желудочков. Снята однократным разрядом ЭДФ. Выполнена контрольная чреспищеводная эхокардиография. Регургитация с АВ-клапанов 1 степени, по объему минимальная, сократимость отделов сердца не нарушена. Подшита пара эпикардальных электродов внешней ЭКС. Завершающим этапом выполнена пластика перикарда синтетической мембраной «Preclude».

Торакальными хирургами выполнена коррекция деформации грудины, заключающаяся в мобилизации реберно-грудинного комплекса. Сегментарная симметричная хондротомия 3–4–5–6–7 ребер. Перихондрий сохранен. Резецирован мечевидный отросток ввиду невозможности его сохранения из-за его участия в деформации грудины. Далее выполнен остеосинтез титановой пластиной (расположена

загрудинно) и пластиной «Matrix rib» на 4 винтах (пластина расположена над грудиной). Репозиция фрагментов грудины произведена 7 отдельными проволочными швами. Послойное ушивание мягких тканей. Внутрикожный шов.

Патогистологическое исследование створок аортального клапана, фрагментов аневризмы аорты от 29.02.2012: соединительно-тканная дисплазия аортального клапана. Кистозный медианекроз аорты. (Медианекроз аорты кистозный (*medionecrosis aortae cystica*; *anam. tunica media средняя оболочка + некроз*) — патологический процесс неясной этиологии, характеризующийся образованием в средней оболочке аорты очагов некроза, при организации которых возникают кистозные полости).

Культуральный посев аортального клапана от 11.03.2012: роста микроорганизмов не выявлено.

Послеоперационный период.

В первые сутки отмечался эпизод наджелудочковой тахикардии, купированный внутривенным введением АТФ. На суточном мониторинге ЭКГ зарегистрированы: тахикардия из АВ узла с ЧСС 120 в мин, 2 эпизода неустойчивого ритма с ЧСС от 121 до 188 в мин. На 3 сутки после операции после предварительной подготовки произведена экстубация, но ввиду нарастающего респираторного дефицита (увеличение ЧДД до 40 в мин, отсутствие аускультативной картины справа в нижних и средних отделах при нормальной картине слева) повторно интубирован. 05.03.12 выполнено МСКТ, по данным которого выявлена компрессия правого главного, промежуточного, средне-, нижнедолевого бронхов, умеренная компрессия левого главного бронха сосудами средостения (ветвями легочной артерии). Субателектаз базальных сегментов левого легкого. Произведена экстубация с переводом на дыхание через лицевую маску с подачей кислорода и оксида азота. 11.03.12 переведен на отделение. По данным контрольных рентгенограмм — легкие расправлены, инфильтрации нет. Нарушения сердечного ритма не регистрировались. По данным суточного мониторинга экг от 20.03.12 — умеренная синусовая тахикардия с ЧСС от 80 до 116 в мин., значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Назначен эгилон в дозе 25 мг. в сутки. Далее проводился подбор дозы варфарина. Целевой уровень МНО (более 2.5) не достигнут. При выписке МНО — 2.1

Обсуждение

Представленный случай иллюстрирует современные возможности диагностики и блестящего хирургического вмешательства у пациента со столь

сложным заболеванием. Хочется отметить, что оперативное вмешательство выполнялось двумя хирургическими бригадами, что позволило провести сначала коррекцию кардиальной патологии, а затем торакальной. Остается открытым вопрос определения показаний к оперативному вмешательству на аорте у данной категории больных. Живя в мегаполисе (С-Петербург) пациент ежегодно посещал кардиолога по месту жительства, но к кардиохирургу не направлялся. И только после обследования в Санкт-Петербургской Государственной Педиатрической медицинской Академии перед оперативным вмешательством на грудной клетке, по поводу ее воронкообразной деформации, был направлен в кардиохирургический стационар.

По данным отечественных и зарубежных кардиохирургов риск разрыва аневризмы аорты у пациентов с синдромом Марфана в 4 раза выше, чем у больных без данной патологии [2, 7–9, 15], поэтому оперативное вмешательство на аорте у больных с синдромом Марфана целесообразно выполнять при расширении аорты до 50 мм. Другая часть специалистов [5, 12, 15] считает, что показаниями для оперативного вмешательства у данной категории больных являются: 1) увеличение диаметра корня аорты более 55 мм и относительная аортальная регургитация (обратный ток крови через аортальный клапан), 2) аортальная регургитация с выраженной левожелудочковой дисфункцией, 3) хроническое расслоение стенки аорты.

Из сказанного можно сделать вывод, что пациенты с синдромом Марфана должны не только состоять на учете и наблюдаться у кардиолога, но систематически проходить обследование у кардиохирурга. Решение вопроса об оперативном вмешательстве в каждом отдельном случае должно проводиться врачебным консилиумом.

Литература

1. Вратислав Йонаш. Клиническая кардиология // Государственное издательство медицинской литературы — Прага. — 1968. — С. 128
2. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-Сосудистая хирургия. — М.: Медицина, 1989. — С. 353–358
3. Pepper J., Chan J., Gavino J. et al. External aortic root support for Marfan syndrome: early clinical results in the first 20 recipients with a bespoke implant // J. Royal Soc. Med. — 2010. — Vol. 103. — P. 370–375.
4. Klein D.G. Thoracic aortic aneurysms // J. Cardiovasc. Nurs. — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 245–250.
5. Pratt B., Curci J. Arterial elastic fiber structure. Function and potential roles in acute aortic dissection // J. Cardiovasc. Surg. — 2010. — Vol. 51, № 5. — P. 647–656.

6. R. Erbel (Chairman), F. Alfonso, C. Boileau et al. Diagnosis and management of aortic dissection (Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology) // Eur. Heart J. — 2001. — № 22. — P. 1642–1681.

7. Martin G. Keane, Reed E. Pyeritz. Medical management of Marfan syndrome // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 2802–2813.

8. Segers P., De Backer J., Devos D. et al. Aortic reflection coefficients and their association with global indexes of wave reflection in healthy controls and patients with Marfan's syndrome // Am. J. Physiol. — 2006. — Vol. 290, № 6. — P. 2385–2392.

9. Ernst Weigang, Christoph A Nienaber, Tim C Rehders et al. Management of Patients with Aortic Dissection // Dtsch. Arztebl. Int. — 2008. — Vol. 105. — P. 639–645.

10. Rumin He, Dong-Chuan Guo, Wei Sun, et al. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms and sporadic aneurysms // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2008. — Vol. 136, № 4. — P. 922–929.

11. Graham S.A., Williams A. Marfan's syndrome and the heart // Arch. Dis. Child. — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 351–356.

12. Siepe M., Löffelbein F. The Marfan syndrome and related connective tissue disorders // Med. Monatsschr. Pharm. — 2009. — Vol. 32. — P. 213.

Прийма Н.Ф., Попов В.В., Иванов Д.О. Изучение в режиме «2D-Strain Rate Imaging» асинхронизма сокращения левого желудочка // Детская медицина Северо-Запада. — 2011. — Т. 2, № 1. — С. 48–51.

13. Прийма Н.Ф., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Ультразвуковая диагностика мышечной части межжелудочковой перегородки (Толочинова-Роже) // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 3. — С. 5–11.

14. Martin G. Keane, Reed E. Pyeritz. Medical management of Marfan syndrome // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 2802–2813.

УСПЕШНЫЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ НЕЗРЕЛОЙ ТЕРАТОМЫ ШЕИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО (клиническое наблюдение)

Н.А. Дементьева¹, Д.Н. Сурков¹, Д.О. Иванов², А.Ю. Авилов¹, А.П. Гладкий¹, О.Г. Капустина¹

¹ Днепропетровская областная детская клиническая больница,
Днепропетровск, Украина

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Дементьева Наталья Анатольевна — главный врач областной детской клинической больницы, г. Днепропетровск, главный детский онколог Днепропетровской области; *Сурков Денис Николаевич* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных областной детской клинической больницы, г. Днепропетровск, главный детский анестезиолог Днепропетровской области; *Иванов Дмитрий Олегович* — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова; *Авилов Александр Юрьевич* — детский хирург-онколог отделения реконструктивной хирургии и онкологии областной детской клинической больницы, г. Днепропетровск; *Гладкий Александр Петрович* — заведующий отделением реконструктивной хирургии и онкологии областной детской клинической больницы, г. Днепропетровск, Главный детский хирург Днепропетровской области; *Капустина Оксана Григорьевна* — старший ординатор отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных областной детской клинической больницы, г. Днепропетровск.

Контактная информация: Днепропетровская областная детская клиническая больница, ул. Набережная Победы, д. 98, кв. 137, Днепропетровск, Украина, 49094. Тел.: +380509142649. E-mail: dementievana@ukr.net (Дементьева Наталья Анатольевна).

Резюме

Авторами продемонстрирован случай успешного лечения гигантской незрелой тератомы шеи с элементами эмбрионального рака у недоношенного (29 недель гестации) новорожденного. Представлен обзор литературы в отношении антенатальной диагностики гигантской шейной опухолевой массы у плода, тактики ведения беременности. Продемонстрирована важная роль междисциплинарного взаимодействия акушеров — гинекологов, детских хирургов/онкологов, анестезиологов/неонатологов, специалистов визуальной диагностики в своевременном выявлении, адекватной оценке клинической ситуации и правильном выборе тактики ведения беременности, родов и новорожденных детей с различными мальформациями.

Ключевые слова: антенатальная диагностика, гигантская тератома шеи, эмбриональный рак, междисциплинарное взаимодействие.

CASE REPORT OF SUCCESSFUL TREATMENT OF GIANT IMMATURE CERVICAL TERATOMA IN VERY PRETERM NEWBORN

N.A. Dementieva¹, D.N. Surkov¹, D.O. Ivanov², A.Yu. Avilov¹, A.P. Gladkiy¹, O.G. Kapustina¹

¹ Dnipropetrovsk Regional Children's Hospital, Dnipropetrovsk, Ukraine

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Dnipropetrovsk Regional Children's Hospital, Pobedy Seafront, 98/137, Dnipropetrovsk, 49094. Tel.: +380509142649. E-mail: dementievana@ukr.net (Dementieva Natalia — senior doctor of Dnipropetrovsk Regional Children's Hospital).

Abstract

The authors demonstrated a case of successful treatment of giant immature teratoma with elements of the embryonic carcinoma in preterm (29 weeks gestation) newborn. A review of the literature with regard to antenatal diagnosis of giant cervical tumor mass in the fetus and pregnancy tactics has been presented. The important role of interdisciplinary collaboration of obstetricians and gynecologists, pediatric surgeons / oncologists, pediatric anesthesiologists and neonatologists, specialists in ultrasound is demonstrated in early diagnostics, adequate evaluation of the clinical situation and the correct choice of tactics for pregnancy care, type of delivery and newborn care in various cases of malformations.

Key words: antenatal diagnosis, giant cervical teratoma, embryonic carcinoma, interdisciplinary collaboration.

Статья поступила в редакцию 01.02.13, принята к печати 10.02.13.

Введение

Заболеваемость новорожденных злокачественными новообразованиями составляет 1,8–3,6 на 100 000 живорожденных [1, 2]. Доказано частое сочетание пренатальных опухолей с различными мальформациями. В последние годы отмечен рост количества пороков развития и опухолей у новорожденных детей [2–5]. Тератоидные опухоли представляют особый интерес в связи с тем, что, сочетаясь часто с другими врожденными пороками развития, сами являются пороками развития [6, 7]. В доступной нам специальной литературе мы не встретили сообщений об успешном лечении гигантской незрелой тератомы шеи со злокачественным компонентом у недоношенного (29 недель гестации) ребенка.

Клиническое наблюдение

При проведении пренатального ультразвукового исследования беременной Г., 28 лет, 12.03.2012 г. и 14.03.2012 г. (по эхобиометрии плод соответству-

ет 21 неделе гестационного возраста), выявлено опухолевидное образование кистозного характера в области шеи плода спереди справа: анэхогенное жидкостное, округлой формы, 34×33 мм, с перегородкой, имеет расположенный пристеночно солидный гиперэхогенный компонент (рис.1).

Беременная Г. обследована в специализированном межобластном центре медицинской генетики и перинатальной диагностики г. Кривого Рога. Цитогенетическое исследование ворсин плаценты: женский кариотип, грубых хромосомных перестроек не обнаружено. Консультативно-экспертное заключение: беременность 21 нед.; лимфангиома шеи средних размеров (дифференцировать с кавернозной гемангиомой); в случае увеличения кистозной полости возможна механическая окклюзия трахеи и пищевода, требующая проведения EXIT — процедуры; прогноз для жизни проблематичный.

20.03.2012 г. решением пренатального консилиума с участием акушера, детского хирурга, неонатолога и детского онколога принято решение



Рисунок 1. Сонографические проявления опухолевидного образования в области шеи плода (21 нед беременности).

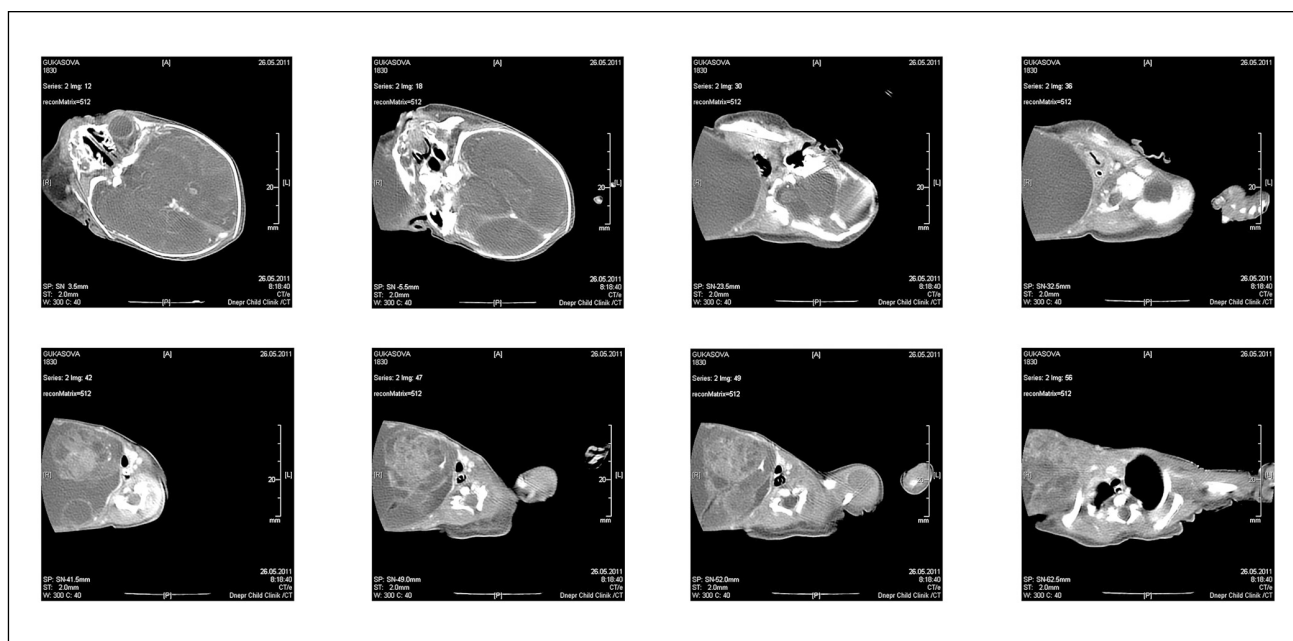


Рисунок 2. Серия КТ — снимков новорожденной Г. (8-е сутки жизни) с внутривенным контрастированием.

о сохранении беременности. С 25 недели беременности — маловодие. 16.05.2011 г. появилась родовая деятельность. Проведена гормональная профилактика респираторного дистресс-синдрома у плода. 18.05.2012 г. на фоне восходящего инфицирования плаценты состоялись преждевременные (29 недель беременности) 1-е роды в головном предлежании через естественные родовые пути. Масса тела при рождении 1450 г. Общее состояние тяжелое. Оценка по шкале Апгар: 1 мин. — 4 балла, 5 мин — 5 баллов. Мероприятия в родзале: обсушивание, согревание, интубация трахеи, искусственная вентиляция легких. Голова ребенка находится в вынужденном положении, асимметрична в связи с наличием гигантского многокамерного объемного образования в области шеи справа, мягкого, податливого, местами с выраженным сосудистым рисунком на коже. Нижняя челюсть справа деформирована, оттеснена образованием вверх.

Оценка по шкале ком Глазго 12 баллов. Осмотрена детским хирургом — онкологом. В экстренном хирургическом вмешательстве не нуждается. В течение первых двух суток жизни получала лечение в блоке интенсивной терапии новорожденных родильного дома (антибактериальная, гемостатическая, инфузионная терапия, кардиотоническая поддержка, препараты сурфактанта).

20.05.2012 г. переведена в отделение анестезиологии с койками интенсивной терапии для новорожденных (ОАИТН) Днепропетровской областной детской клинической больницы в тяжелом состоянии. Сводка патологических симптомов: зависимость от респираторной поддержки и ее

параметров, синдром малого сердечного выброса, желтуха, морфо-функциональная незрелость, гигантская кистозная опухоль шеи справа. Диагноз при поступлении: врожденный порок развития — гигантская кистозная опухоль шеи справа; респираторный дистресс-синдром; дыхательная недостаточность 3 ст.; недоношенность 29 недель; открытый артериальный проток (ОАП). Проводилась респираторная поддержка в «умеренных» режимах вентиляции, центральная гемодинамика поддерживалась инфузией инотропов. Медикаментозное закрытие ОАП 2-мя дозами индометацина. Положительная респираторная динамика в течение 3 суток: экстубирована, переведена на неинвазивную искусственную вентиляцию легких с тренировками без назальной канюли. Длительно сохранялся желтушный синдром. 26.05.2012 г. выполнена компьютерная томография головы и шеи с в/в усилением — новообразование шеи и лицевого черепа кистозного характера с солидным компонентом (рисунок 2).

27.05.2012 г. произведена пункция одной из кист, попытка склерозирования с помощью препарата «Фибровейн». При исследовании пунктата атипичные клетки не обнаружены. Положительного эффекта от введения фибровейна не получено. Образование продолжало увеличиваться в размерах (Рисунок 3).

Уровень α -фетопротеина (α -ФП) 1.06.2011 г. составил 11000 МЕ/мл. В связи с развитием угрозы сдавления дыхательных путей, а также высокой вероятностью наличия незрелой тератомы с малигнизацией 14.06.2012 г. выполнено оперативное



Рисунок 3. Общий вид пациентки Г. на 2-м часу и на 27-е сутки жизни.



Рисунок 4. Вид операционного поля до удаления опухоли.

вмешательство — удаление опухоли шеи слева (рисунок 4).

Опухолевидное образование неправильной округлой формы, бугристое, поликистозное, диаметром около 12 см, разной плотности, имеет капсулу. Его периферические отделы представлены преимущественно кистами, наполненными мутным жидким содержимым; в глубине вблизи

срединных структур шеи определяется солидный компонент белесовато-серого цвета. На нижней половине образования распластаны истонченные мышечные волокна; верхний полюс прилежит к ушной раковине, анатомическим структурам треугольника Пирогова, слюнным железам; медиально определяется магистральный сосудисто-нервный пучок правой половины шеи.

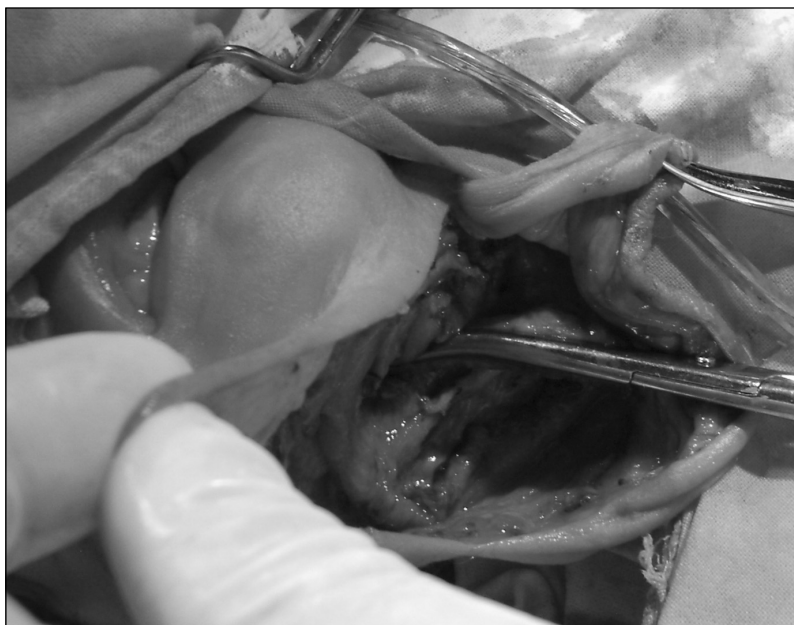


Рисунок 5. Вид операционного поля после удаления опухоли.

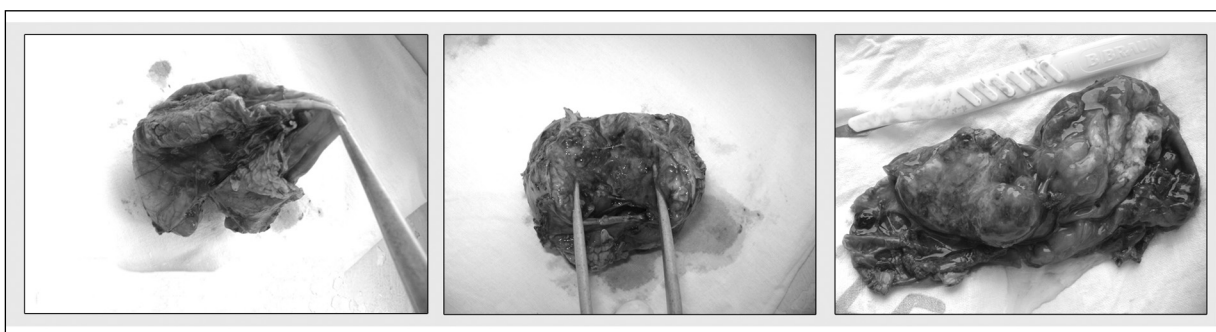


Рисунок 6. Удаленная опухоль (общий вид и на разрезе).



Рисунок 7. 1 сутки после операции.

Опухоль выделена из окружающих тканей, удалена полностью (Рисунок 5).

На разрезе — кисты со стенками серого цвета разной толщины, диаметром от 1,5 см до 5 см, сообщающиеся между собой, наполненные мутной жидкостью, слизью, в периферических отделах — более плотными и темными коричневатыми, с болотным оттенком, пристеночными массами.

В глубине — множество более мелких кист с прозрачным светлым содержимым, а также солидный компонент белесовато-серого цвета 3 см в диаметре. Имеются желтоватые плотные включения с рыхлыми включениями в состоянии распада в виде «рыбьего мяса» (рисунок 6).

Патологистологическое заключение: незрелая кистозная тератоидная опухоль с обширными некрозами и кровоизлияниями в ткань опухоли. Преобладают элементы дермоидной кисты, элементы экто- и эндодермы, незрелой нейроглии, наряду с которой определяются элементы эмбриональной рабдомиомы, мелкие включения эмбрионального рака. Диагноз подтвержден в Национальном институте рака (г. Киев).

Течение послеоперационного периода гладкое (рисунок 7).

Через 7 суток после восстановления адекватного самостоятельного дыхания экстубирована. Витальные функции устойчивые. Заживление раны первичным натяжением.

Перенесла рекуррентный энтероколит с выраженной интолерантностью к пищевой нагрузке. Устойчивые энтеральные кормления с 32 суток жизни, в динамике объем кормлений увеличен до физиологической потребности.

Однако в послеоперационном периоде отмечалось нарастание уровня α — ФП в сыворотке крови (29.06.2011 г.: 35 480 МЕ/мл; 13.07.2011 г.: 73 000 МЕ/мл; 27.07.2011 г. — 100 000 МЕ/мл) на фоне положительной динамики общего состояния. Сохранялась асимметрия лица. В области шеи справа — плотный, белесоватый, неправильной формы, послеоперационный рубец, деформирующий кожу в виде складок, гиперпигментация кожи вблизи рубца. При беспокойстве визуальное и пальпаторно в надключичной области, в области яремной ямки определялось опухолевидное образование, уходящее вправо за кивательную мышцу, 2,0 × 1,5 см, тестовато-эластической

консистенции, безболезненное, умеренно подвижное. Кожа над ним не изменена. По данным УЗИ мягких тканей шеи в этом же месте определяется гипозоногенное образование 25 × 12 мм с небольшим количеством сосудов. По результатам проведенной 13.07.2011 г. компьютерной томографии очаговых изменений, объемных поражений в области грудной и брюшной полостей не выявлено.

Этапный диагноз: Врожденный порок развития — незрелая тератома шеи справа с элементами эмбрионального рака, состояние после оперативного лечения. Рецидив? Некротический энтероколит. Гепатит. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Синдром двигательных нарушений. Анемия. Недоношенность 29 недель.

03.08.2011г. выполнено оперативное вмешательство — иссечение послеоперационного рубца, ревизия мягких тканей шеи справа. Обнаружено опухолевидное образование, контуры которого четко не определяются в связи с обилием рубцов, размером до 3 × 2 × 1,5 см, позади кивательной мышцы, основание расположено за ключицей. Спереди обнаруженный объем патологически измененной ткани вплотную примыкает к магистральному сосудисто-нервному пучку шеи справа. Образование тестоватое, имеет неоднородную плотность, структуру, окраску. Частично тупым, но преимущественно острым (с помощью электроножа) путями образование выделено из окружающих тканей, удалено фрагментами визуальное полностью. Удален подчелюстной лимфатический узел диаметром 5 мм для гистологического исследования. Произведена трепанбиопсия костного мозга в области крыльев обеих подвздошных костей.

Результат морфологического исследования: В рубце на фоне гиалиноза имеют место очаги эмбрионального рака в состоянии некробиоза; ткань образования представлена рыхлой соединительной, поперечно-полосатой, мышечной, жировой тканью, мелкими лимфоузлами с делимфатизацией; предполагаемый лимфоузел представлен фрагментом слоистой железы обычного строения. В костном мозге элементов опухоли не обнаружено.

В течение 10 месяцев после повторной операции отмечается снижение уровня α — ФП до нормы.

В настоящее время показатели общего развития ребенка соответствуют возрасту (Рис. 8).

ДИНАМИКА α — ФП В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (МЕ/МЛ)

Таблица 1

10.08.11	23.08.11	7.09.11	21.09.11	5.10.11	18.10.11	1.12.11	18.02.12	10.06.12
33 000	24 000	42 000	8 000	1 812	943	202	11,8	10,24



Рисунок 8. Пациентка Г в возрасте 1 года.

Обсуждение

В структуре онкологической патологии у детей тератомы различных локализаций составляют 5,9–6,6 %, среди которых 75–95 % являются доброкачественными [6–9]. Локализуясь чаще всего в крестцово — копчиковой области (51–60 %), средостении (10–30 %), забрюшинном пространстве (11–20 %), тератомы могут обнаруживаться в любой части тела [8, 10], и лишь в 3–5 % случаев — в области шеи, обычно — в передне — боковой позиции [11, 12].

По определению R.A. Willis (1967), тератома — опухоль, состоящая из множества тканей, чужеродных тем, которые встречаются в этой локализации [6]. В период эмбрионального развития в результате отклонения от нормального пути миграции из желточного мешка сквозь дорсальную брыжейку задней кишки к эмбриональному мочеполовому гребню, расположенному у эмбриона от шеи до нижней поясничной области вдоль позвоночного столба, примордальные герминогенные клетки могут оказаться в самых необычных для них участках вдоль срединной линии тела и дать там начало тератоидным опухолям [6, 7, 11, 19].

Различают тератоидные новообразования одного гистологического типа и более чем одного гистологического типа; тератомы зрелые, незрелые и со злокачественной трансформацией. Частота незрелых тератом колеблется в широких пределах, что обусловлено различной трактовкой понятия «незрелая» или «злокачественная» тератома. В незрелой

тератоме имеются неполностью дифференцированные (незрелые) соматические структуры, которые воспроизводят процессы органогенеза у эмбрионов. Наиболее характерный компонент — незрелая нейроэктодерма с примитивными медуллобластоподобными клетками, нейробластами и нейробластомоподобными розетками. Эти структуры могут дифференцироваться (дозреть) в зрелую нервную ткань, но в то же время, способны метастазировать. Чаще наблюдается диссеминация примитивной нейроэктодермальной ткани, в связи с чем незрелая тератома с преобладанием нейроэпителия рассматривается как потенциально злокачественная. Встречаются в ней и другие незрелые ткани. Тератома определяется как злокачественная, если в ней выявлены опухоли желточного мешка, эмбриональный рак, герминомы или хорионкарциномы, т.е. когда она, по сути, является смешанной герминогенной опухолью, а также саркоматозные или поля эмбриональных опухолей [6, 9, 11, 13, 14].

Цервикальные тератомы происходят, как правило, из всех трех зародышевых листков [9, 11, 13]. Являясь в подавляющем большинстве доброкачественными, гигантские тератомы цервикальной локализации в целом имеют плохой прогноз, который определяется тяжестью ассоциированной с ней обструкции дыхательных путей [15, 16]. Смертность новорожденных увеличивается пропорционально объему опухоли и связана, как правило, с задержкой в обеспечении проходимости дыхательных путей и неэффективной вентиляцией легких. Эта задерж-

ка может привести к гипоксии и ацидозу и, при длительности более пяти минут, гипоксическому повреждению головного мозга [13].

Основным методом пренатальной диагностики пороков развития является ультразвуковое исследование. Подозрительными на опухоль могут быть следующие признаки: нарушение контура, формы, размера, анатомического строения плода; аномалии движения; многоводие и водянка плода [1, 2, 13]. Для ранней диагностики и правильного выбора тактики ведения беременности, родов и новорожденных детей с новообразованиями необходимо междисциплинарное взаимодействие акушеров — гинекологов, неонатологов, онкологов, детских хирургов, специалистов визуальной диагностики [1, 2, 13, 17]. Без командного подхода практически нет надежды на благоприятный исход. Число мертворождений в случаях наличия гигантских тератонидных масс в области шеи достигает 17 %; смертность без лечения — 80–100 %; 9–17 % в случаях хирургической коррекции [9, 12, 13, 16, 18–20]. По данным Jordan and Gauderer (обзор 163 случаев врожденной цервикальной тератомы), смертность в группе недоношенных детей составила 100 %, доношенных новорожденных с респираторным дистресс — синдромом — 43,3 %, доношенных новорожденных без респираторного дистресс — синдрома — 2,7 % [21]. В настоящее время для диагностики может использоваться МРТ [22, 23].

Формирование мультидисциплинарной команды и использование EXIT — процедуры (ex-utero intrapartum treatment — внематочное интранатальное лечение) стало существенным этапом в повышении выживаемости таких детей. EXIT — процедура описана впервые в 1990 г. Zerella and Finberg [12] для ситуаций с обструкцией трахеи у новорожденных и усовершенствована Mychaliska et al. [19].

Процедура выполняется на 35–36 неделе беременности в условиях кесарева сечения и сохранения фето-плацентарного кровообращения на необходимый период времени (по данным анализируемых литературных источников — от 5 до 60 минут). При выполнении EXIT — процедуры глубокая ингаляционная анестезия обеспечивает расслабление матки, которое имеет решающее значение для сохранения маточно-плацентарного газообмена. EXIT процедура позволяет полностью контролировать новорожденных с диагностированным антенатально внешним (лимфангиома, тератома) или внутренним (атрезия гортани, врожденный синдром верхней обструкции дыхательных путей) обструктивным пороком развития. Сохранение маточно — плацентарного кровообращения и, как следствие, адекватной оксигенации плода в течение времени, необходимо-

го для обработки дыхательных путей (ларингоскопии, бронхоскопии, интубации или трахеостомии), сегодня в зарубежной литературе рассматривается как рутинная процедура, безопасная для матери и ребенка. Обычно используется оротрахеальная интубация. Описан случай выполнения резекции опухолевой массы на плацентарной поддержке в связи с невыполнимостью интубации трахеи и трахеостомии [11–13, 15, 16, 18–20, 24].

Основным методом лечения врожденных тератом шеи является хирургическое иссечение опухолевой массы [6, 7, 9].

Доказано, что летальные исходы после хирургической коррекции у доношенных детей обусловлены тяжелой легочной гипоплазией, которая является результатом тракции вверх и деформации трахеобронхиального дерева гигантской цервикальной массой, а также компрессией воздухоносных путей и легких в области верхушки грудной клетки [14].

Важным тестом в оценке степени зрелости тератомы, а также эффективности лечения, является α -ФП. α -ФП является гликопротеином с полувыведения около 5,5 дней, обнаруживается у плода около 15 нед., в норме продуцируется клетками желточного мешка и печени и является важным сывороточным белком плода. На более поздних этапах жизни плода синтез α -ФП переключается на синтез альбумина. Соответственно, у новорожденных уровень α -ФП в несколько тысяч (до 50000 МЕ / мл) является нормальным, и еще более высоким может быть у недоношенных новорожденных. Обычно в течение 4–8 месяцев жизни уровень его постепенно снижется до нормы. Высокие уровни α -ФП (100 000 МЕ / мл и более) характерны для злокачественных герминогенных опухолей и первичного рака печени. При диагностике этот маркер может быть учтен в качестве достоверного диагностического критерия. Имеется прямая корреляция между объемом опухолевой ткани и уровнем α -ФП. Любое повышение сывороточного уровня α -ФП после удаления доброкачественной тератомы является свидетельством роста злокачественной опухоли желточного мешка, злокачественной — рецидива или метастазов. Поэтому крайне важным является исследование динамики уровня α -ФП в сыворотке крови до и после удаления опухоли [6, 7, 9, 14].

Выводы

Представленный случай успешного лечения недоношенного (29 недель гестации) ребенка с гигантской незрелой цервикальной тератомой с элементами эмбрионального рака демонстрирует важную роль междисциплинарного взаимодействия акушеров — гинекологов, неонатологов,

онкологов, детских хирургов, анестезиологов, специалистов визуальной диагностики в своевременном выявлении, адекватной оценке клинической ситуации и правильном выборе тактики ведения беременности, родов и новорожденных детей с различными мальформациями. Нам представляется перспективным внедрение EXIT — процедуры, осуществимой в условиях современного перинатального центра.

Литература

1. Привалова Л.П., Алексеева В.А. Антенатальная диагностика и постнатальное ведение новорожденных с онкологической патологией // *Детская онкология*. — 2012. — № 3. — С. 15 — 16.
2. Трубникова Г.В., Степанова Т.В., Буданова М.В. и др. Опухоли у новорожденных детей // *Детская онкология (дополнение)*. V съезд детских онкологов России. Тезисы. — 2012. — № 3. — С. 73.
3. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию пороков развития у новорожденных детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2012. — Т. 7, № 4. — С. 60–64.
4. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2003. — № 5. — С. 46–56.
5. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2010. — Т. 1, № 1. — С. 22–27.
6. *Детская онкология. Национальное руководство*. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.:Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. — 984 с.
7. Литовка В.К., Грона В.Н., Журило И.П. и др. Тераоидные опухоли у детей // *Український Журнал Хірургії*. — 2008. — № 2. — С. 68–72.
8. Привалова Л.П., Алексеева В.А. Антенатальная диагностика и постнатальное ведение новорожденных с онкологической патологией // *Детская онкология*. — 2012. — № 3. — С. 15–16.
9. Prem P. Neonatal Tumours. 1st Edition. — 1996. — P. 54.
10. Литовка В.К., Сонов Г.О., Латишов К. Тераоїдна пухлина середостіння в дитини п'яти років // *Здоровье ребенка*. — 2011. — Т. 28, № 1. — С. 136–137.
11. Tonni G., De Felice C., Centini G., Ginanneschi C. Cervical and oral teratoma in the fetus: a systematic review of etiology, pathology, diagnosis, treatment and prognosis // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2010. — Vol. 282, № 4. — P. 355–361.
12. Zerella J.T., Finberg F.J. Obstruction of the neonatal airway from teratomas // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1990. — Vol. 170, № 2. — P. 126–131.
13. Bilgin F., Cekmen N., Ugur Y. et al. Congenital Cervical Teratoma: Anaesthetic Management (The EXIT Procedure) // *Indian J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 53, № 6. — P. 678–682.
14. Yang W.P., Zou Y., Huang C.S. et al. Clinicopathologic and prognostic study of pediatric immature teratoma // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. — 2007. — № 10. — P. 666–671.
15. Castillo F., Peiro J.L., Carreras E. et al. The exit procedure (ex-utero intrapartum treatment): management of giant fetal cervical teratoma // *J. Perinat. Med.* — 2007. — Vol. 35, № 6. — P. 553–555.
16. Hirose S., Sydorak R.M., Tsao K. et al. Spectrum of intrapartum management strategies for giant fetal cervical teratoma // *J. Pediatr. Surg.* — 2003. — Vol. 38, № 3. — P. 446–450.
17. Tran K.M., Flake A.W., Kalawadia N.V. et al. Emergent excision of a prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma // *Paediatr. Anaesth.* — 2008. — № 12. — P. 28–35.
18. Lazar D.A., Olutoye O.O., Moise K.J. Jr. et al. Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses-fetal and maternal outcomes // *J. Pediatr. Surg.* — 2011. — Vol. 46, № 5. — P. 817–822.
19. Mychaliska G.B., Bealer J.F., Graf J.L. et al. Operating on placental support: The Ex Utero Intrapartum Treatment procedure // *J. Pediatr. Surg.* — 1997. — № 32. — P. 227–231.
20. Laje P., Johnson M. P., Howell L. J. et al. Ex utero intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas // *J. Pediatr. Surgery*. — 2012. — Vol. 47, № 6. — P. 1208–1216.
21. Jordan R.B., Gauderer M.W. Cervical teratomas: an analysis. Literature review and proposed classification // *J. Pediatr. Surg.* — 1988. — Vol. 23. — P. 583–591.
22. Труфанов Г.Е., Вихтинская И.А., Фокин В.А., Иванов Д.О. Безопасная и информативная МРТ-диагностика внутриутробной патологии плода // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2011. — № 4. — С. 119.
23. Панов В.О., Труфанов Г.Е., Иванов Д.О. Применение МРТ для диагностики нарушений развития легких у новорожденных // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2011. — № 4. — С. 90.
24. Liechty K.W., Crombleholme T.M., Flake A.W. et al. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 177, № 4. — P. 870–874.

КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ И ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ У БЕРЕМЕННОЙ С БОЛЕЗНЬЮ ПАЙРА И ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ОДНОГО ПЛОДА ПРИ ДВОЙНЕ

**В.В. Ветров, В.Е. Васильев, Д.О. Иванов, Г.Г. Бараташвили, Н.В. Пугина,
С.В. Сидоркевич, И.В. Пьянова**

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Ветров Владимир Васильевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии беременности и родов института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Васильев Владимир Егорович — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ «Физиология и патология беременности родов» института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Бараташвили Георгий Григорьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической трансфузиологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Пугина Наталья Вячеславовна — кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог отделения клинической трансфузиологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Сидоркевич Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, главный трансфузиолог ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Пьянова Ирина Вениаминовна — научный сотрудник НИЛ «Физиология и патология беременности родов» института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, лит. Б, 197341. Тел.: (812) 272–89–69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Ветров Владимир Васильевич).

Резюме

В статье приводятся данные литературы по проблеме болезни Пайра и приводится собственное клиническое наблюдение у беременной с этой патологией, осложнившейся синдромами задержки внутриутробного развития одного плода из двойни на фоне позднего токсикоза и печеночной недостаточности у женщины. Применение курса каскадной плазмофильтрации и фотомодификации крови способствовало благоприятному исходу беременности для матери и плода.

Ключевые слова: болезнь Пайра, беременность, каскадная плазмофильтрация, фотомодификация крови, плод.

CASCAD PLASMAFILTRATION AND PHOTOMODIFICATION OF BLOOD BY PREGNANT WOMAN WITH THE DISEASE PAYR AND DELATED A DEVELOPMENT OF ONE FETUS AT THE TWINS

V.V. Vetrov, V.E. Vasilyev, D.O. Ivanov, G.G. Baratashvili, N.V. Pugina, S.V. Sidorkevich, I.V. Pyanova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel. 272–89–69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Vasily V. Vetrov — PhD., senior researcher of physiology and pathology of pregnancy and childbirth Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

In the article presents the literature on the problem of disease Payr and own clinical observation a pregnant woman with this pathology complicated by intrauterine growth retardation syndromes one fetus of the twins on basis preeclampsie with liver failure in women. The use of a course cascade of plasmafiltration and blood's photomodification by laser contributed favorable outcome of the gestation for the mother and the fetues.

Key words: disease Payr, pregnancy, preeclampsie, cascade Plasmafiltration, Photomodification of' blood, fetus.

Статья поступила в редакцию 01.02.13, принята к печати 10.02.13.

В 1905 году немецкий профессор университетской хирургической клиники в Грайфсвальде Erwin Paug описал характерный симптомокомплекс, возникающий при стенозе тонкой кишки, обусловленный ее перегибом в зоне селезеночной кривизны. Клинически он проявляется приступообразной болью в связи с застоем газов или кала в области селезеночного изгиба, чувством давления или полноты в левом верхнем квадранте живота, давлением или жгучей болью в области сердца, сердцебиением, одышкой, подгрудинной или прекардиальной болью с чувством страха, одно или двусторонней болью в плече с иррадиацией в руку, болью между лопатками. Впоследствии это заболевание (изолированная форма спланхноптоза) было названо его именем.

В настоящее время известно, что болезнь Пайра — это врожденная аномалия, возникающая в период эмбриогенеза в результате фиксации селезеночного угла толстой кишки короткой и высоко расположенной левой поперечно-ободочно-диафрагмальной связкой (lig. Phrenicocolicum sinistrum), создавая резкий перегиб, образуя «двустволку». В литературе даже есть обозначения болезни, как «Пайерская двустволка» или как «Синдром селезеночного изгиба». В результате возникновения аномалии затрудняется пассаж кала и газов по поперечно-ободочной кишке, одновременно возникает и ее провисание, достигающее малого таза [1].

По данным разных авторов, в развитых странах 30–40 % взрослого населения (чаще женщины) страдают хроническими колостазам, которые в половине случаев обусловлены наличием болезни Пайра. Из-за недостаточной осведомленности врачей, трудностей диагностики, люди, страдающие этой патологией, длительное время лечатся с диагнозами различных заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Неправильная интерпретация болей в животе приводит к оперативному лечению по поводу «аппендицита», «холецистита», которые не приводят к выздоровлению. По поводу интоксикационных головной боли, раздражительности больные годами лечатся у психоневрологов.

К типичным жалобам при болезни Пайра относятся болевой синдром, запоры, снижение аппетита, тошноту или рвоту, головную боль, раздражительность.

Характерным для данного заболевания является нарастание болей в животе с возрастом. Боли становятся все более мучительными и интенсивными, резко усиливаются при физической нагрузке, после обильного приема пищи, но уменьшаются при принятии больным горизонтального положения. Считается, что боли в животе обусловлены спазмом отдельных участков кишки, нарушением пассажа кишечного содержимого и натяжением брыжейки. Помимо этого, болевой синдром может быть обусловлен также наличием воспалительного процесса в стенке толстой кишки, что подтверждается гистологическими исследованиями резецированных отрезков толстой кишки.

Упорные запоры продолжительностью в 2–5 дней также способствуют возрастанию болевого синдрома. У части больных обнаруживается толстотонкокишечный рефлюкс как следствие врожденной аномалии элементов илеоцекального запирающего аппарата, или вследствие локального воспалительного процесса.

Вследствие нарушения пассажа толстокишечного содержимого из-за резких перегибов в области печеночного и селезеночного углов кишки, а также нарушения моторики на почве воспаления ее стенки, при болезни Пайра происходит стаз каловых масс, что приводит к тифлоэктазии и воспалительным изменениям в области илеоцекального запирающего аппарата. Постоянные забрасывания в тонкую кишку толстокишечного содержимого (необычного по физическому, химическому, бактериальному составу) приводит к развитию воспалительного процесса в тонкой кишке — рефлюкс-илеиту с усилением болевой симптоматики.

Диспептические расстройства (тошнота, рвота, снижение аппетита) обусловлены при болезни Пайра хронической кишечной интоксикацией, что подтверждается лабораторными исследованиями, в первую очередь, отражающими функцию печени.

Диагностика болезни Пайра основана на тщательном анализе данных жалоб, клиники рентгенологического, изотопного и других методов исследования. Рентгенографическая картина при болезни Пайра имеет специфические отличительные особенности: поперечная ободочная кишка свисает в полость малого таза в виде «гирлянды» с перегибами в области печеночного и селезеночного углов.

Считается, что консервативное лечение больных эффективно лишь при начальном этапе развития болезни Пайра. При этом назначают курсы комплексной терапии в виде диеты с использованием высококалорийной, легко усвояемой пищи, растительных слабительных средств в виде отваров и компотов. Для снятия болевого синдрома применяют электрофорез с новокаином на переднюю брюшную стенку, диатермию на поясничную область, парафиновые аппликации на живот, УВЧ, массаж живота. В качестве функционального общеукрепляющего средства больным назначается лечебная гимнастика.

Оперативное лечение в плановом порядке проводится больным при следующих показаниях:

- осложненные формы болезни Пайра (наличие некупируемого болевого синдрома, хроническая интоксикация, приступы толстокишечной непроходимости);
- отсутствие эффекта от консервативной терапии, прогрессирующее возрастание симптомов заболевания, хронической интоксикации, болевого синдрома.

Оперативное лечение выполняется в двух вариантах: резекция поперечной ободочной кишки по специальной методике или лапароскопическое низведение селезеночного изгиба ободочной кишки путем рассечения ободочно-селезеночной и ободочно-диафрагмальной связки. Есть и другие модификации операций при болезни Пайра, в частности, с подтягиванием поперечно-ободочной кишки и ее фиксацией в нормальном физиологическом положении пришиванием ее на всем протяжении к большой кривизне желудка, к задней поверхности большого сальника [2, 3].

Несмотря на сравнительно большую частоту патологии (называют болезнь Пайра и «болезнью цивилизации»), упоминаний о беременности при данной патологии в просмотренной литературе мы не нашли.

Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Б.О.Ю., 23 лет, поступила в Перинатальный центр ФБГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» из Н-ской области 4 августа 2011 года с жалобами на нестерпимый кожный зуд, особенно, по ночам, изжогу, раздражительность, плохой сон и аппетит, запоры, отеки на ногах.

Диагноз направившего учреждения:

Беременность 35,5 недель. Дихориальная диамниотическая двойня. Тазовое предлежание 1 плода. Поперечное положение и задержка внутриутробного развития 2-й степени 2 плода. Преэклампсия легкой степени. Аутоиммунный тиреоидит, субкомпенсированный гипотериоз. Хронический пиелонефрит. Болезнь Пайра (оперированная, клиническая смерть в 2001 г). Варикозная болезнь.

В анамнезе отит, приступ мочекаменной болезни, псевдоэрозия шейки матки. Со слов пациентки (указывается эта информация и в выписках из акушерских стационаров при предыдущих госпитализациях), в 2001 году, в возрасте 13 лет, оперирована по поводу кишечной непроходимости, объем операции «рассечение спаек, аппендэктомия». Переливалась кровь, отмечались постгеморрагический шок и клиническая смерть.

В 2003 году был выставлен диагноз болезни Пайра, по поводу чего была проведена «резекция толстой кишки, пластика связок, фиксирующих кишечник». После операции было клиническое улучшение, беспокоили в основном периодические запоры.

Половая жизнь с 18 лет, первая беременность закончилась самопроизвольным абортom и выскабливанием полости матки.

Данная беременность вторая, встала на учет в 16 недель, дважды (в 20 недель и в 33 недели гестации) лечилась в стационаре по поводу анемии, хронического пиелонефрита с подострым течением, хронической плацентарной недостаточности.

При осмотре общее состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы со следами расчесов на ногах и руках, пастозность голеней. По средней линии живота, от лона до мечевидного отростка, послеоперационный рубец, заживший вторичным натяжением.

Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., ЧСС 82 в минуту. Со стороны сердца, легких патологии не выявлено. Частота дыханий 18 в минуту. Печень не увеличена, пальпация безболезненная. Поколачивание в области почек безболезненное. Диурез достаточный.

Живот увеличен беременной маткой, тонус ее нормальный. Над входом в таз определяется предлежащая подвижная тазовая часть плода. Сердцебиение плодов ясное, ритмичное, 136–140 в минуту. Выделения из половых путей слизистые.

Данные кардиотокографии плодов — без патологии. При УЗИ было подтверждено наличие дихориальной диамниотической двойни, тазового предлежания 1 плода, поперечного положения и задержки внутриутробного развития 2-й степени 2

плода. Данные доплерометрического исследования — нарушение плодово-плацентарного кровотока 2 плода 1 степени.

В анализах крови отмечали анемию, протеинурию (до 1,0 г/л), лейкоцитурию, кетонурию, повышение уровня АЛТ (60 ммоль/л), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) до 3,2 усл. ед. (норма у беременных 1,0–1,7 усл. ед.)

Получала симптоматическое лечение. Учитывая данные за легкую преэклампсию с нарушением функции печени, интоксикацию по показателям гемоглобина (96 г/л), кетонурии, ЛИИ, хроническую плацентарную недостаточность с задержкой развития второго плода, было решено включить в курс лечения методы эфферентной терапии — каскадную плазмодифльтрацию (КПФ) в сочетании с внутрисосудистым лазерным облучением крови (ЛОК). Техника, проведения КПФ и ЛОК, описана нами подробно ранее [4–10].

КПФ выполняли дважды с перерывом в три дня через две кубитальные вены с помощью аппарата «ОСТО NOVA» (Asahi, Япония) с использованием фильтра для отделения плазмы «Plasmaflo OP-05 W (L)», (Asahi Medical Co., Ltd, Япония) и, на втором этапе — плазмодифльтра «Cascadeflo EC-30» (Kawasumi Lab.Inc. Япония). Стабилизация крови пациентки была комбинированная, внутривенно введено 5000 ЕД гепарина, в экстракорпоральный контур введено 9 мл раствора гепарина (500 Ед/мл) — 4500 ЕД. Скорость перфузии крови/плазмы составляла 60/20 мл/мин с общим объемом перфузии крови 9000 мл. Продолжительность обеих процедур была соответственно 161 и 158 мин, отделено фильтрата плазмы с патогенами 190,0 и 180,0 мл. Дополнительная инфузионная терапия проводилась введением 0,9 % раствора натрия хлорида.

ЛОК проводили ежедневно на аппарате «Влок» по стандартной методике в количестве семи процедур.

Осложнений при проведении эфферентной терапии не было, на фоне терапии у пациентки исчезли вышеуказанные жалобы, нормализовались данные анализов крови и мочи, артериального давления, исчезли отеки. Готовилась к родам.

17 августа, через две недели после поступления в стационар, самопроизвольно излились околоплодные воды, была выполнена операция кесарева сечения, без осложнений. Кровопотеря составила 600 мл.

Дети родились в удовлетворительном состоянии. Масса тела первого плода составила 2700 грамм, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, показатели второго плода составили соответственно 2300 грамм и 7/9 баллов.

Послеродовой период и неонатальный период у новорожденных протекали без осложнений. Выписана с детьми на девятые сутки после родов.

Была опрошена по телефону через 1,5 года после родов. Жалоб пациентка не предъявляла, дети растут и развиваются нормально.

Таким образом, у пациентки с болезнью Пайра и крайне неблагоприятным анамнезом (клиническая смерть в 2001 году) беременность протекала с осложнениями (анемия, пиелонефрит). Традиционная терапия, проводимая на предыдущих этапах, была неэффективной с развитием клиники легкой преэклампсии с поражением печени и синдромом задержки внутриутробного развития одного из плодов. Включение в курс лечения методов КПФ и ЛОК способствовало купированию патологических симптомов, пролонгированию беременности и рождению полноценных детей.

Литература

1. Куц Н.Л. Болезнь Пайра у детей // Вестник хир. — 1990. — № 11. — С. 17–25.
2. Лазовский И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. М.: Медгиз. — 1981. — С. 302.
3. Мехдиев Д.И., Рахматуллина С.И., Галлямов А.Х. Эндоскопические методы лечения синдрома Пайра // Клиническая Медицина. Клинический вестник. — 2000. — № 4. — С. 45–51.
4. Ветров В.В., Дудниченко Т.А., Васильев В.Е. и др. Аутогемодонорство в родильном доме // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3., № 1. — С. 65–70.
5. Васильев В.Е., Ветров В.В., Петренко Ю.В. и др. Аферезные методы в терапии беременных с резус-иммунизацией // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3. № 2. — С. 43–46.
6. Ветров В.В., Иванова Ю.С., Васильев В.Е., Иванов Д.О. HELLP-синдром в акушерской практике // Детская медицина Северо-Запада. 2012. — Т. 3., № 2. — С. 71–77.
7. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) // Детская медицина Северо-Запада. 2012. — Т. 3., № 2. — С. 61–65.
8. Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. Аферезные технологии в перинатологии (обзор литературы) // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т.3, № 3. — С. 68–75.
9. Васильев В.Е., Ветров В.В., Иванов Д.О. и др. Аутогемодонорство в акушерском стационаре // Проблемы женского здоровья. — 2012. — Т. 3., № 7. — С. 50–55.
10. Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Васильев В.Е. и др. Аферезные методы второго поколения в терапии беременных с патологией, осложненной синдромом ЗВУР плода // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 3. — С. 70–75.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

*Л.В. Барабанова, И.В. Мосягина, М.В. Романова,
В.С. Корсак, Д.О. Иванов, М.В. Рулёв*

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Барабанова Любовь Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Мосягина Инга Вадимовна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Иванов Дмитрий Олегович* — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Романова Марина Викторовна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Корсак Владислав Станиславович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Рулёв Максим Викторович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением ВРТ перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: imosyagina@gmail.com (Мосягина Инга Вадимовна).

Резюме

В статье проведен анализ возможных влияний вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на эпигенетическую регуляцию генома. Стимуляция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение, культивация эмбрионов, перенос и криоконсервация могут приводить к эпигенетическим нарушениям. Клинические проявления данных нарушений остаются до конца не изученными. В настоящее время доказана связь методов ВРТ с развитием двух редких нарушений импринтинга: синдромом Бэквита-Видеманна и синдромом Сильвера-Рассела.

Ключевые слова: ВРТ, ЭКО, эпигенетика, синдром Ангельмана, синдром Бэквита-Видеманна, синдром Сильвера-Рассела

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND EPIGENETIC DISORDERS

L.V. Barabanova, I.V. Mosyagina, M.V. Romanova, V.S. Korsak, D.O. Ivanov, M.V. Rulev

Almazov Federal Heart, Blood & Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood & Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: imosyagina@gmail.com (Lyubov Barabanova — PhD, scientist of Reproductive technologies laboratory, Institute of perinatology and pediatrics).

Abstract

In this article review of possible impact of assisted reproductive technologies (ART) on epigenetic genome regulation was carried out. Hormonal hyperstimulation, in vitro fertilization, embriocultivation, embrio transfer

and cryopreservation may cause epigenetic alterations. Clinical signs of these alterations still remain unclear. Nowadays relation between ART methods and two rare imprinting disorders: Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes was demonstrated.

Key words: Assisted reproductive technologies; IVF; epigenetic; Angelman syndrome; the Beckwith-Wiedemann syndrome, Silver-Russell syndrome.

Статья поступила в редакцию 01.02.13, принята к печати 10.02.13.

Введение

За последние 30 лет вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали ведущим методом лечения мужского и женского бесплодия, приведя к рождению более четырех миллионов детей во всем мире [1–4]. При этом их основной целью является не только преодоление бесплодия, но и рождение здорового потомства. Первоначальные опасения, касающиеся здоровья детей после ВРТ, не подтвердились: многочисленные наблюдения показали, что их физическое и психическое развитие не отличается от таковых у детей, рожденных в результате естественного зачатия. Однако, с течением времени стали появляться сообщения о регистрации редких нарушений импринтинга, которые возникали у детей, зачатых с помощью ВРТ. Нарушения импринтинга являются одним из проявлений эпигенетических изменений, что заставляет обратить более пристальное внимание на возможное влияние технологий, связанных с экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО), на эпигенетическую регуляцию генома и значение произошедших эпигенетических изменений для здоровья будущих поколений [5].

Эпигенетическая регуляция генома

Геном человека состоит примерно из 30 000 генов. Генетический материал, который образно можно назвать «жестким диском», исходно одинаковый для всего организма, в каждой клетке включается по-разному. За активацию и инактивацию генов и, как следствие, дифференцировку клеток, отвечают эпигенетические процессы или своеобразное «программное обеспечение» [6]. Механизмы эпигенетической регуляции включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов, геномный импринтинг и структурное ремоделирование хроматина. В большинстве случаев после завершения процессов дифференцировки эпигенетические маркеры фиксируются, обеспечивая стабильную работу популяции клеток [7].

От каждого из родителей человек наследует гаплоидный набор хромосом, в результате чего образуется две копии каждой хромосомы, за исключением половых. Большинство генов обладают одинаковой активностью, не связанной с их материнским

или отцовским происхождением, за исключением так называемых импринтированных. Геномным импринтингом называется процесс выключения одной из копий генов, унаследованной от отца или матери. К импринтированным относятся гены, отвечающие за раннее эмбриональное развитие, формирование нервной системы, поведенческие реакции и образование факторов, подавляющих развитие опухолей. При нарушении процессов импринтинга в организме образуется две активные копии генов вместо одной или обе копии генов инактивируются.

На эпигенетическую регуляцию могут влиять факторы среды (за исключением импринтированных генов, которые выключаются раз и навсегда), из них наиболее изучены голодание матери во время беременности и использование ВРТ. При этом существуют критические периоды, в которые нарушения регуляции наиболее значимы для дальнейшего развития организма. К ним относятся период гаметогенеза, оплодотворения и раннего эмбриогенеза. Эпигенетические нарушения, возникшие на ранних этапах развития организма, могут проявляться как у новорожденных, так и в более поздние периоды жизни, хотя наши знания в данной области пока остаются ограниченными [5, 7].

Влияние ВРТ на эпигенетическую регуляцию генома

ВРТ вмешиваются во все критические периоды эпигенетической регуляции генома. Подтверждением наличия изменений в эпигенетической регуляции у детей, рожденных в результате ВРТ, может служить исследование Katari S. [8], показавшее, что у них значительно повышен уровень метилирования ДНК в образцах пуповинной крови, и понижен в плаценте.

В норме на этапе гаметогенеза происходит стирание прежних меток импринтинга и к моменту оплодотворения в ооците и сперматозоиде формируются новые метки, в зависимости от пола родителя. Контролируемая стимуляция суперовуляции, которая является стандартной для протокола ЭКО, изменяет микросреду в фолликуле и может оказывать влияние на данный процесс. Изменения метилирования генов импринтинга в ооцитах, полученных в

результате стимуляции овуляции, зарегистрированы как у животных, так и у человека [9]. При этом отмечается дозозависимый эффект: чем выше была доза гонадотропинов при стимуляции овуляции, тем более выражены нарушения метилирования [10]. Болезни импринга (синдром Ангельмана и синдром Беквита-Видеманна), развитие которых связывают с проведением стимуляции овуляции и/или протоколом ЭКО, описаны ниже. Однако, следует принять во внимание, что данные процедуры проводятся у пациентов с исходным нарушением фертильности, что само по себе может оказывать влияние на эпигенетическую регуляцию генов и, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

В случае созревания ооцита *in vitro* (IVM) процесс метилирования ДНК изменяется еще в большей степени. Исследование, проведенное Jones G. и соавт. [11], показало, что при созревании ооцита на среде изменяется активность более 2000 генов, при чем степень активации превышает нормальные показатели в 2–10 раз.

Высказывается предположение, что интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ), частота применения которой в программах ВРТ стремительно растет и сегодня не ограничивается только случаями тяжелого мужского бесплодия, также может оказывать влияние на эпигенетическую регуляцию [5]. Дробление эмбрионов, полученных в результате ИКСИ, происходит медленнее, а образующиеся бластоцисты содержат меньшее количество клеток и имеют более низкий уровень хэтчинга, однако клиническое значение этих изменений остается не до конца изученным. На настоящий момент существуют данные литературы, как подтверждающие повышение частоты болезней импринга в результате проведения ИКСИ [12, 13], так и опровергающие это утверждение [14].

Следующим критическим периодом для эпигенетической регуляции является развитие эмбриона до стадии бластоцисты. В это время геном эмбриона (за исключением генов импринга) подвергается тотальному деметилированию и активизируется, после чего процессы метилирования (то есть эпигенетической регуляции) начинаются заново и обеспечивают дальнейшее развитие организма. Эмбрион в этот период особенно уязвим для повреждающих факторов внешней среды. Несмотря на постоянную модернизацию сред и инкубаторов, условия культивирования в них нельзя признать идеальными. Кроме того, допустимо предположить, что определенное воздействие могут оказывать манипуляции, проводимые на эмбрионах, и даже процедура переноса эмбрионов в полость матки.

Абсолютное большинство исследований, изучающих влияние условий и длительности культивации эмбрионов на здоровье потомков, проведено на животных, что не позволяет в полной мере переносить их на человека [5]. Данные, полученные в результате этих исследований подтверждают гипотезу, что качество среды для культивации, длительность культивации и процедура переноса влияют на процессы эпигенетической регуляции, могут быть причиной развития сердечно-сосудистых, метаболических и поведенческих нарушений у потомков. Так, Watkins A.J. [15] выявил значительное повышение активности ферментов, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой системы и метаболизма, у мышей, зачатых в результате как стандартной процедуры ЭКО, так и изолированного переноса эмбрионов. Степень активации ферментов при этом была максимальной в группе ЭКО, отражая степень агрессивности воздействия. Две группы авторов под руководством Ecker D.J. [16] и Fernandez-Gonzalez R. [17] изучали влияние условий и длительности культивации эмбрионов мышей на развитие и поведенческие реакции потомства. Исследования показали, что нарушения метилирования ДНК регистрируются уже на стадии зиготы. У плодов, зачатых в результате ЭКО, отмечались задержка внутриутробного развития и низкий вес при рождении. После трех месяцев развития (что примерно соответствует периоду постпубертата у человека) обращали на себя внимание низкий уровень тревожности, нарушение пространственного восприятия и снижение памяти. Другие исследования, проведенные на овцах и крупном рогатом скоте, показали, что изменение параметров культивации эмбрионов приводит к нарушению эпигенетической регуляции, макросомии и повышению заболеваемости у потомков [18].

У человека получены данные, свидетельствующие о том, что более длительная культивация эмбриона до стадии бластоцисты может привести к повышению частоты осложнений беременности [19]. Также обращает на себя внимание низкий вес детей, рожденных в результате ВРТ вне зависимости от количества плодов [20]. В литературе описано влияние как минимум двух импринговых генов на задержку внутриутробного развития [21, 22], что может объяснить данную ситуацию с точки зрения нарушения эпигенетической регуляции. Сам по себе низкий вес при рождении является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у взрослых [23]. К настоящему времени в литературе имеется лишь несколько публикаций, посвященных заболеваемости подростков и взрослых, зачатых в результате ЭКО

[24–26]. В группе детского возраста параметры психического и умственного развития не отличаются от таковых у детей после естественного зачатия. В периоде пубертата были выявлены определенные отклонения. В частности оказалось, что у таких детей более высокое артериальное давление, повышен уровень глюкозы натощак и нарушено распределение подкожно-жировой клетчатки.

Криоконсервация гамет и эмбрионов также может оказывать негативное влияние на эпигенетическую регуляцию как за счет процедуры замораживания/размораживания, так и в следствии применения криопротекторов [27, 28]. Клиническое влияние криоконсервации эмбрионов на здоровье детей является предметом изучения. Первоначальные результаты свидетельствовали о снижении перинатальной смертности по сравнению со «свежим» протоколом ЭКО [29]. Однако анализ шведского регистра показал, что в группе переноса размороженных после криоконсервации эмбрионов, уровень перинатальной смертности напротив повышен по сравнению с переносом «свежих» эмбрионов, как и выше частота преждевременных родов. В тоже время среди детей этой группы реже отмечен низкий вес при рождении, и наоборот чаще встречается макросомия [30].

Нарушения геномного импринтинга и методы ВРТ

Большинство известных на данный момент заболеваний, связанных с нарушением импринтинга, являются достаточно редкими, что осложняет проведение эпидемиологических исследований. Изучение влияния ВРТ на частоту их возникновения изучалась для синдромов Ангельмана, Беквита-Видеманна, Прадера-Вилли и Рассела-Сильвера.

Впервые о наличии связи между нарушениями импринтинга и применением методов ВРТ было заявлено в 2002 году в отношении двух детей с синдромом Ангельмана [31]. Синдром Ангельмана или синдром «смеющейся куклы» — редкое заболевание, частота встречаемости в популяции которого составляет 1 на 15 000 детей. Клинические проявления синдрома включают умственную отсталость, задержку речевого развития, частый смех без повода, сложности в обучении, атаксию, микроцефалию и судороги. Причиной развития синдрома Ангельмана является нарушение экспрессии гена UBE3A на 15 хромосоме в результате делеции 15q11-q13 ($\approx 70\%$ случаев), мутации в гене UBE3A ($\approx 11\%$) или дисомии (7%). На настоящий момент в мире описано 7 случаев развития синдрома Ангельмана у детей, рожденных после применения ЭКО и/или ИКСИ [32]. У 4 детей, рожденных в резуль-

тате ЭКО/ИКСИ, причиной развития заболевания является эпигенетическая мутация, в то время как в популяции нарушения импринтинга являются причиной развития заболевания только в 5 % случаев [31]. По данным четырех эпидемиологических исследований [33–36], взвешенный относительный риск развития этого заболевания при применении ВРТ составляет 1,7 (95 % ДИ 0,7–4,2), что не является статистически достоверным [31]. Кроме того, в литературе описано повышение частоты развития синдрома Ангельмана у детей субфертильных родителей, при этом зачатие наступало как естественным путем, так и в результате индукции овуляции, что может указывать на связь развития заболевания с родительскими факторами [34–36].

Вторым нарушением импринтинга, которое связывают с применением методов ВРТ, является синдром Беквита-Видеманна. В популяции это достаточно редкое заболевание, встречающееся в 1 случае на 13 700 новорожденных. Основными проявлениями заболевания являются макросомия, макроглоссия, висцеромегалия, дефекты передней брюшной стенки, омфалоцеле, микроцефалия и эмбриональные опухоли. Во внутриутробном периоде отмечаются многоводие, плацентомегалия и макросомия. Поврежденная область импринтинга, отвечающая за развитие заболевания, локализуется на 11 хромосоме (11p15) и включает в себя несколько генов [31]. По данным литературы описано более 60 случаев развития синдрома после применения методов ВРТ [32, 37]. В системном обзоре, проведенный Vermeiden J.P.V. [31], были проанализированы результаты 8 исследований, посвященных изучению синдрома Беквита-Видеманна. По его данным взвешенный относительный риск развития заболевания в группе, где дети были зачаты с помощью ВРТ, составляет 5,2 (95 % ДИ 1,6–74). Несмотря на значительное повышение частоты заболевания, связь синдрома с проведением процедуры остается не до конца доказанной. Во-первых, два когортных исследования, проведенных в Дании и Швеции, не выявили случаев развития синдрома Беквита-Видеманна в группе ЭКО/ИКСИ, что, однако, может быть связано с достаточно редкой встречаемостью в данных популяциях и спорадичностью возникновения [38, 39]. Во-вторых, развитие синдрома может быть связано не с проведением экстракорпорального оплодотворения, а с родительскими факторами. Анализируя данные нескольких работ Vermeiden J.P.V. [31] показал, что частота развития синдрома также повышается в 5,6 раз (95 % ДИ 2,4–13,3), если у субфертильной пары проводилась индукция овуляции и/или внутриматочная инсеминация.

Синдром Сильвера-Рассела — это единственная болезнь, которая может быть связана с нарушением импринга на двух разных хромосомах — 11 и 7. Реальная частота встречаемости заболевания остается неизвестной: по данным различных авторов она колеблется от 1: 3000 до 1:392 000 детей, что осложняет проведение исследований по влиянию методов ВРТ [31]. Основные клинические проявления включают задержку внутриутробного развития, относительную макроцефалию и маленькое треугольное лицо. Умственная отсталость встречается примерно в 50 % случаев. На настоящий момент описано 13 случаев синдрома Сильвера-Рассела у детей, рожденных после ЭКО/ИКСИ. По данным двух эпидемиологических исследований связь между ВРТ и развитием заболевания отсутствует [38, 39], в то время как в двух других зарегистрировано значительное повышение частоты заболевания [33, 40]. По данным Niura H. [32] в Японии относительный риск развития заболевания при применении ВРТ составляет 12,6 (95%ДИ 5,0–32,2), по данным голландского регистра — 6,7 (95 % ДИ 2,3–19,1) [40].

Причиной развития синдрома Прадера-Вилли является нарушение импринга в регионе 15q11-q13 как и при синдроме Ангельмана, но в этом случае повреждается отцовская хромосома. Заболевание проявляется выраженной гипотонией и трудностями при кормлении ребенка. В мире частота встречаемости составляет 1:30 000 — 10 000 [31]. По данным имеющихся исследований отсутствует связь между развитием заболевания и применением ВРТ [33–35, 39]. В двух работах продемонстрирована связь синдрома Прадера-Вилли и субфертильности родителей: в исследовании Doornbos M.E. [36] относительный риск составляет 2,5 (95 % ДИ 0,9–10,0), по данным Sutcliffe A. [35] риск рождения больного ребенка в таком случае повышается до 2,8 (95 % ДИ 1,02 — 5,21).

Заключение

Исследования на животных выявили связь между применением методов ВРТ и эпигенетическими нарушениями у потомства. В человеческой популяции эти нарушения могут проявляться в виде достаточно редких заболеваний, связанных с патологией импринга: синдромов Ангельмана, Бэквита-Видеманна, Прадера-Вилли и Сильвера-Рассела. При этом в связи с низкой частотой встречаемости, однозначные выводы о влиянии методов ВРТ на развитие этих заболеваний сделать достаточно сложно.

В опубликованных работах прослеживается зависимость между применением ВРТ и развитием

синдромов Бэквита-Видеманна и Сильвера-Рассела. Данные о повышении частоты развития синдрома Ангельмана противоречивы. В то же время отмечено повышение частоты встречаемости болезней импринга (синдромов Ангельмана и Прадера-Вилли) у детей родителей с субфертильностью, что может говорить о влиянии родительских факторов на развитие эпигенетических нарушений.

Таким образом, клиническое значение эпигенетических изменений и влияние на них процедур ВРТ остается не до конца изученным. На основании данных литературы можно сделать следующие заключения: ВРТ не приводит к повреждению генетического материала, в то же время использование высокодозированных протоколов стимуляции, «неоптимальных» сред для культивации эмбрионов и проведение микроманипуляций на гаметax и эмбрионах повышает частоту эпигенетических нарушений. Изучение клинической реализации этих нарушений требует проведения тщательно спланированных исследований, включающих большое количество наблюдений и адекватно подобранную группу контроля.

При этом следует отметить, что в настоящее время ВРТ во многих случаях являются единственным надежным способом преодоления бесплодия, и частота встречаемости выявленных нарушений не позволяет ставить вопрос о неприемлемости применения данных методов.

Литература

1. De Mouzon J., Lancaster P., Nygren KG. et al. World Collaborative Report on Assisted Reproductive Technology // Human Reproduction. — 2002. — Vol. 24, № 9. — P. 2310–2320.
2. Pinborg A., Loft A., Henningsen AK., Ziebe S. Does assisted reproductive treatment increase the risk of birth defects in the offspring? // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2012. Jul 6. — doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01500.x.
3. Корсак В.С., Рулев М.В., Иванов Д.О. и др. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (опыт работы) // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. — 2012. — Т. 40, № 4. — С. 209–212.
4. Корсак В.С., Рулев М.В., Иванов Д.О. и др. Опыт лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» // Российский иммунологический журнал. — 2012. — Т. 14, № 6. — С. 216–218.
5. Herndon C.N., Rinaudo P.F. ART and epigenetic disorders: should we be concerned? in Biennial review of infertility: volume 2. Springer, — 2011. — P. 310.
6. Motrenko T. ВРТ и риск эпигенетического репрограммирования у потомства (перевод К. Муминовой) // Проблемы репродукции. — 2012. — Т. 18, № 5. — С. 93–97.

7. Inbar-Feigenberg M., Choufani S., Butcher D.T., Roifman M., Weksberg R. Basic concepts of epigenetics // *Fertil Steril.* — 2013. — Vol. 99, № 3. — P. 607–615.
8. Katari S., Turan N., Bibikova M. et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 18, № 20. — P. 3769–78.
9. Sato A., Otsu E., Utsunomiya T., Arime T. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes // *Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 22, № 1. — P. 26–35.
10. Market-Velker B.A., Zhahg L., Magri L.S., Bonvisuto A.C., Mann M.R. Dual effects of superovulation: loss of maternal and paternal imprinted methylation in a dose-dependent manner // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 19, № 1. — P. 36–51.
11. Jones J.M., Cram D.S., Song B. et al. Gene expression profiling of human oocytes following in vivo and in vitro maturation // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 5, № 23. — P. 1138–1144.
12. Cox G., Burger J., Lip V. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects // *Am. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71. — P. 162–164.
13. Orstavik K.H., Eiklid K., van der Hagen C.B., et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 72, № 1. — P. 218–219.
14. Santos F., Hyslop L., Stojkovic P., et al. Evaluation of epigenetic marks in human embryos derived from IVF and ICSI // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25, № 9. — P. 2387–2395.
15. Watkins A.J., Platt D., Papenbrock T. et al. Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 5449–5454.
16. Ecker D.J., Stein P., Xu Z. et al. Long-term effects of culture of preimplantation mouse embryos on behavior // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2004. — Vol. 101, № 6. — P. 1595–1600.
17. Fernandez-Gonzalez R., Moreira P., Bilbao A., et al. Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development and behavior // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2004. — Vol. 101, № 6. — P. 5880–5885.
18. Heindleder S., Wirtz M., Mund C., et al. Tissue-specific effects of in vitro fertilization procedures on genomic cytosine methylation levels in overgrown and normal sized bovine fetuses // *Biol. Reprod.* — 2006. — Vol. 75, № 1. — P. 17–23.
19. Sazonova A., Källen K., Thurin-Kjellberg A., Wennerholm U.B., Bergh C. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26, № 2. — P. 442–450.
20. Schieve L.A., Meikle S.F., Ferre C., Peterson H.B., Jeng G., Wilcox L.S. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 10. — P. 731–737.
21. Randhawa R., Cohen P. The role of insulin-like growth factor system in prenatal growth // *Mol. Genet. Metab.* — 2005. — № 86. — P. 84–90.
22. Fowden A.L., Sibley C., Reik W., Constancia M. Imprinted genes, placental development and fetal growth // *Horm. Res.* — 2006. — № 65, Suppl.3. — P. 50–58.
23. Baker D.J. Coronary heart disease: a disorder of growth // *Horm. Res.* — 2003. — Vol. 59, № 1. — P. 35–41.
24. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Roos J.C., Vermeiden J.P., van Leeuwen F.E., Delemarre-van de Vaal H.A. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 9. — P. 3417–3423.
25. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P., van Leeuwen F.E., Delemarre-van de Vaal H.A. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, № 12. — P. 2791–2798.
26. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P., van Leeuwen F.E., Delemarre-van de Vaal H.A. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 5. — P. 1682–1688.
27. Yokochi T., Robertson K.D. Dimethyl sulfoxide stimulates the catalytic activity of de novo DNA methyltransferase 3a in vitro // *Bioorg. Chem.* — 2004. — Vol. 32, № 4. — P. 234–243.
28. Yan L.Y., Yan J., Qiao J., Zhao P.L., Liu P. Effects of oocyte vitrification on histone modifications // *Reprod. Fertil. Dev.* — 2010. — Vol. 22, № 6. — P. 920–925.
29. Wennerholm U.B., Soderstrom-Antilla V., Bergh C., et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24, № 9. — P. 2158–2172.
30. Sazonova A., Källen K., Thurin-Kjellberg A., Wennerholm U.B., Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27, № 5. — P. 1343–1350.
31. Vermeiden J.P.W., Bernardus R.E. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 99, № 3. — P. 642–651.
32. Manipalviratn S., deCherney A., Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, № 2. — P. 305–315.
33. Hiura H., Okae H., Miyauchi N. et al. Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies // *Hum. Reprod.* — 2012. — № 27. — P. 2541–2548.
34. Ludwig M., Katalinic A., Gross S. et al. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples // *J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 42, № 4. — P. 289–291.
35. Sutcliffe A., Peters C.J., Bowdin S. et al. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders — a preliminary British survey // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21, № 4. — P. 1009–1011.

36. *Doornbos M.E., Maas S.M., McDonnell J., Vermeiden J.P., Hennekam R.C.* Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study // *Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 22, № 9. — P. 2476–2480.

37. *Amor D.J., Halliday J.* A review of known imprinting syndromes and their associations with assisted reproduction technologies // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, № 12. — P. 2826–2834.

38. *Lideggard O., Pinborg A., Andersen A.N.* Imprinting diseases and IVF% Danish National IVF cohort study // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 950–954.

39. *Källen B., Finnstrom O., Nygren K.G., Olausson P.O.* In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformation after different IVF methods // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* — 2005. — Vol. 73, № 3. — P. 162–169.

40. *Lammers T.H., van Haelst M.M., Alders M., Cobben J.M.* Het Silver-Russell- syndroom in Nederland // *Tijdschr Kindergeneesk.* — 2012. — № 80. — P. 86–91.

ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.Г. Капустина¹, Д.Н. Сурков¹, Д.О. Иванов²

¹Областная детская клиническая больница, Днепрпетровск, Украина

²ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Капустина Оксана Григорьевна — старший ординатор отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы г. Днепрпетровска; *Денис Николаевич Сурков* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы г. Днепрпетровска; *Иванов Дмитрий Олегович* — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

Контактная информация: Областная детская клиническая больница, ул. Космическая, д. 13, г. Днепрпетровск, Украина, 49100. Тел.: +380503425522. E-mail: densurkov@hotmail.com (Сурков Денис Николаевич).

Резюме

В статье изложены современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных. Особое внимание уделено церебральной ресусцитации, методам диагностики и мультимодальной нейропротекции.

Ключевые слова: новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, асфиксия, церебральная перфузия, гемодинамика, вентиляция, гипотермия.

HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM

O.G. Kapustina¹, D.N. Surkov¹, D.O. Ivanov²

¹Dnepropetrovsk Regional Children's Hospital, Dnepropetrovsk, Ukraine

²Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Dnepropetrovsk Regional Children's Hospital, Kosmitcheskaya St, 13, Dnepropetrovsk, Ukraine, 49100. Tel.: +380503425522. E-mail: densurkov@hotmail.com (Denis N. Surkov — Head of NICU, Regional Children's Hospital).

Abstract

The article reflects modern definitions of the etiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. Particular attention is paid to cerebral resuscitation, diagnostics and multimodal neuroprotection.

Key words: newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, asphyxia, cerebral perfusion, hemodynamics, ventilation, hypothermia.

Статья поступила в редакцию 01.02.2013, принята к печати 10.02.2013.

Проблема повреждения головного мозга, связанная с гипоксией-ишемией, по-прежнему актуальна в неонатальной интенсивной терапии в связи с высоким процентом летальных исходов, частым развитием детского церебрального паралича и другими тяжелыми неврологическими расстройствами у детей, приводящими в последующем к стойкой инвалидизации.

Наиболее часто в перинатальном периоде у доношенных новорожденных возникают повреждения в результате недостаточного поступления кислорода в ткани головного мозга, связанные как со снижением содержания кислорода в артериальной крови (гипоксемией), так и с уменьшением мозгового кровотока (ишемией), в конечном итоге resultирующими в виде гипоксии ткани мозга [1].

Церебральная тканевая гипоксия по времени возникновения может быть антенатальной, интранатальной и сочетанной [1]. Общепринятым в перинатальной медицине стал собирательный термин «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» (ГИЭ) [2]. Эти повреждения являются наиболее распространенными среди всей перинатальной патологии нервной системы, включающими в себя как антенатальную гипоксию — ишемию мозга, когда симптомы гипоксически-ишемического повреждения развились еще до момента рождения ребенка, так и интранатальную асфиксию, а также комбинацию этих факторов.

Общепринятого определения асфиксии новорожденного пока не существует. Однако в литературе используется собирательное понятие, что асфиксия новорожденных — клинический синдром, проявляющийся в первые минуты жизни затруднением или полным отсутствием дыхания, угнетением безусловной и нервно-рефлекторной деятельности и острой сердечно-сосудистой недостаточностью [1–3].

Эпидемиология

В России и Украине внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах являются наиболее распространенными патологическими состояниями и диагностируются у 10 % новорожденных [4]. В Соединенных Штатах и в большинстве технологически развитых стран частота гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) составляет 3–4 % у живорожденных [1, 2]. Согласно данным ВОЗ, ГИЭ является одной из 20 ведущих причин развития инвалидности во всех возрастных группах, и занимает пятое место среди причин смерти детей в возрасте до 5 лет [3]. Так, в структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50 %, при этом у 70–80 % детей они обусловлены перинатальными факторами [1–5].

К сожалению, в странах СНГ основной удельный вес в структуре перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) до сих пор составляют дети, рожденные в срок и после срока, в отличие от мирового опыта — где большинство среди инвалидов с детства относится к глубоко недоношенным детям [6].

При тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии смертность достигает 25–50 %. Большинство случаев смерти приходится на первую неделю жизни и связаны с развитием полиорганной недостаточности. Некоторые дети с тяжелыми формами неврологической инвалидности умирают в младенчестве от аспирационной пневмонии или системных инфекций [1–5].

Отдаленные исходы и осложнения зависят от тяжести перенесенной гипоксически-ишемической энцефалопатии. До 80 % детей, которые выживают после тяжелой ГИЭ, страдают впоследствии серьезными неврологическими расстройствами [7–10].

У 10–20 % развиваются умеренно-тяжелые неврологические нарушения, и только 10 % являются здоровыми [1]. Среди детей, выживших после ГИЭ средней тяжести, 30–50 % могут иметь тяжелые отдаленные последствия и 10–20 % имеют незначительные неврологические заболевания. Дети с легкой ГИЭ, как правило, не имеют в дальнейшем серьезных осложнений со стороны ЦНС [1,11].

Даже при отсутствии очевидного неврологического дефицита в периоде новорожденности, впоследствии могут выявляться отдаленные функциональные расстройства [12, 13].

В когортном исследовании школьников, перенесших в анамнезе средней тяжести ГИЭ, 15–20 % из них имели значительные трудности в обучении, даже при отсутствии явных признаков повреждения головного мозга. Таким образом, все дети, перенесшие умеренную или тяжелую гипоксически-ишемическую энцефалопатию должны наблюдаться неврологом и углубленно обследоваться как в неонатальном периоде, так и в школьном возрасте [14–16].

Патофизиология

Одним из важнейших механизмов развития ГИЭ являются нарушения мозгового кровотока.

Пренатальные причины, приводящие к ГИЭ, связаны с нарушениями фетоплацентарного кровотока, доставкой и обеспечением кислородом. Все эти причины ведут к гипотензии, метаболическому ацидозу и ишемии у плода [17].

Badawi N. с соавт. (1997, 1998) указывают, что среди факторов, препятствующих развитию ГИЭ, фактически, можно выделить всего два: физио-

логические роды в срок и elective кесарево сечение [18, 19]. Однако, изучение акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствует о том, что идеальные беременность и роды встречаются крайне редко [20, 21]. Таким образом, действенной профилактики ГИЭ на сегодняшний день не существует.

Использование во время родов таких маркеров как фетальный мониторинг сердечного ритма является скудным предиктором неонатальных результатов и долгосрочного риска развития детского церебрального паралича [22].

Гипоксия и ишемия мозга, связанные как с системной гипоксемией, так и снижением мозгового кровотока, — это основные патологические процессы, приводящие к гипоксически-ишемической энцефалопатии [23–25]. В этом отношении ГИЭ сходна с инсультом у взрослых, за исключением того, что у новорожденных преобладают другие причины, и патология более обобщена. Причем прогностически ишемическое повреждение хуже, чем гипоксические изменения [26–28].

Первоначальной компенсаторной реакцией после перенесенной гипоксии-ишемии является увеличение мозгового кровотока и системного транспорта кислорода в ответ на гипоксию (снижение парциального напряжения кислорода $[PO_2]$) и гиперкапнию (увеличение парциального напряжения углекислого газа $[PCO_2]$), сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличение отдачи O_2 в тканях. Это сопровождается перераспределением сердечного выброса к жизненно важным органам — головному мозгу, сердцу и железам внутренней секреции (в т.ч. надпочечникам). В течение этой ранней стадии артериальное давление (АД) повышается за счет увеличения продукции адреналина.

У взрослых в нормальных условиях мозговой кровоток поддерживается на постоянном уровне, несмотря на широкий разброс величин среднего АД, который может колебаться от 60 до 100 мм рт. ст. Это явление известно как церебральная ауторегуляция, помогающая сохранить церебральную перфузию. Данные у плода и новорожденного свидетельствуют о том, что мозговой кровоток остается стабильным в гораздо более узком диапазоне среднего АД, который у здоровых доношенных новорожденных составляет 10–20 мм рт. ст. (по сравнению с коридором 40 мм рт. ст. у взрослых, как отмечалось выше) [1, 29–31].

Тем не менее, точные верхние и нижние пределы значений АД, выше и ниже которых происходит потеря церебральной ауторегуляции, остаются для новорожденных неизвестными.

Исходя из вышеизложенного, следует, что сохранность ауторегуляции кровотока — это признак нормальной работы мозга как у взрослых, так и у новорожденных. У новорожденных, перенесших мозговую катастрофу, мозговой кровоток может стать пассивно зависимым от АД (феномен «*pressure-passive cerebral blood flow*»). При продолжающейся длительной ишемии наступает истощение компенсаторных механизмов. И артериальную гипертензию сменяет гипотензия, приводящая к уменьшению церебральной перфузии, снижению мозгового кровотока до критических уровней и еще большему ишемическому повреждению головного мозга и внутриклеточному энергодефициту (рис. 1). [1–3].

Последствия острой ишемии и степень ее повреждающего воздействия определяются тяжестью и длительностью снижения мозгового кровотока. При снижении уровня кровотока на 20–30 % возникает первая реакция в виде торможения белкового синтеза. Дальнейшее снижение кровотока до 50 % от нормальной величины сопровождается активацией анаэробного гликолиза, увеличением в плазме крови лактата, развитием лактат-ацидоза и тяжелыми нарушениями энергетического обмена. Если недостаточность мозгового кровотока носит транзиторный характер и его восстановление компенсируется за счет коллатерального кровообращения, наступает «постишемическая реперфузия» [32, 33].

В этих условиях поступление обогащенной кислородом крови в участки, перенесшие ранее ишемию, приводит к активации процессов свободнорадикального окисления, сопровождающегося накоплением токсических продуктов и возбуждающих аминокислот (глутамат, N-метил-D-аспарагиновая кислота и др.). В итоге каскада патологических процессов, инициированных тканевой гипоксией-ишемией в очагах повреждения под действием цитокинов развивается воспалительная реакция нейроглии, что и обуславливает дальнейшее вторичное повреждение паренхимы мозга, длительность которого может варьировать от нескольких часов до нескольких недель [32–34].

После первоначального энергодефицита вследствие ишемического повреждения церебральный метаболизм может временно восстановиться на фоне реперфузии, в последующем ухудшаясь в фазу вторичного энергодефицита. Эта новая фаза гибели нейронов, которая начинается у взрослых примерно через 6–24 часов после начала повреждения, характеризуется митохондриальной дисфункцией и инициированием каскада апоптоза. Этот этап был назван «фаза отсроченного нейронального повреждения» [35].

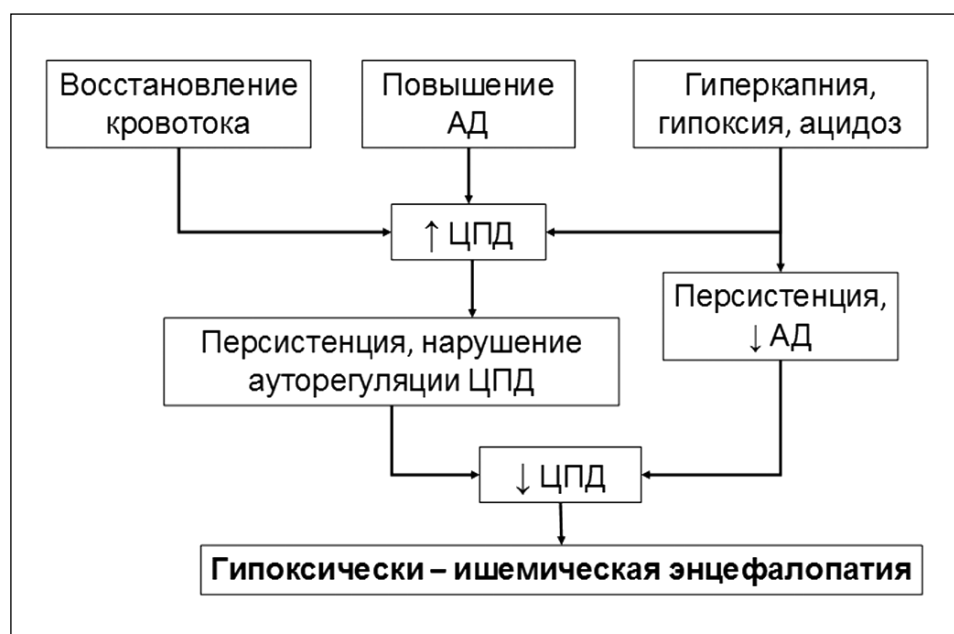


Рисунок 1. Изменения церебральной перфузии при ГИЭ (Santina A. Zanelli et al., 2012) [1]
В ответ на перенесенную асфикию или ишемию у новорожденного происходит первоначальное перераспределение кровотока к жизненно важным органам, прежде всего, головному мозгу. При длительном гипоксическом обкрадывании и истощении компенсаторных механизмов мозговой кровотоков падает, что приводит к вторичному ишемическому повреждению головного мозга.



Рисунок 2. Патофизиология гипоксически-ишемического повреждения головного мозга в развивающемся мозге. (A. Zanelli et al., 2012) [1] На начальном этапе энергодифицита глутамат-опосредованная эксайтотоксичность и Na^+/K^+ -зависимая АТФ-азная недостаточность приводит к некрозу и гибели клеток мозга. После транзиторного восстановления церебрального энергетического метаболизма наступает стадия вторичного апоптоза, приводящего к нейрональной смерти.

Время начала «отсроченной фазы» для плода и новорожденного точно неизвестно, но, вероятно, наступает не позже первых 24–48 часов после перенесенной гипоксии-ишемии. У младенцев длительность этого этапа связывают с неблагоприятными неврологическими исходами к 1 году и 4-м годам после перенесенной ишемии [36]. Дополнительные факторы, влияющие на исходы, включают: нутритивный статус мозга (прежде всего, гипо-/гипергликемию) [37], тяжелую внутриутробную задержку роста, другую сопутствующую отягощающую патологию или дефекты развития головного мозга, а также такой нозологически независимый признак как частота и тяжесть судорог, проявляющихся в раннем постнатальном периоде (в течение первых 24–72 часов жизни) [38–45].

Клиника

Клинические признаки ГИЭ являются неспецифическими. Диагностику необходимо проводить с осторожностью и только после тщательного изучения анамнеза, клинических и лабораторных данных. ГИЭ дифференцируют с врожденными пороками развития, родовыми травмами, наследственными нарушениями обмена веществ, чаще аминокислотного генеза, нейроинфекциями.

Диагноз ГИЭ может быть установлен сразу после рождения ребенка при наличии признаков перенесенной тяжелой интранатальной асфиксии [46–48]:

1. Глубокий метаболический или смешанный ацидоз ($pH < 7,0$) в артериальной пуповинной крови.
2. Оценка по шкале Апгар 0–3 балла на 5 минуте.
3. Неврологические нарушения у новорожденного (например: судороги, кома, мышечная гипотония).
4. Полиорганная недостаточность (острая дыхательная, сердечная, почечно-печеночная недостаточность, парез кишечника, ДВС и т.д.).

Необходимо отметить, что полностью полагаться на оценку по Апгар не стоит, так как эта шкала имеет свои недостатки, хотя обычно низкая оценка на 1 и 5 минутах используется как индикатор ГИЭ и последующих осложнений [1–3]. Следует упомянуть, что оценка по Апгар изначально была предложена как руководство по оказанию первичной помощи новорожденному. Это своего рода сортировка больных: обратить внимание, перевести в палату интенсивной терапии (ПИТ), заподозрить развитие ГИЭ.

Однако даже если убедительные признаки асфиксии в родах отсутствуют, возможно развитие

ГИЭ, в том числе тяжелой, как следствия антенатальной или смешанной церебральной гипоксии. В этом случае следует оценивать признаки и степень тяжести ГИЭ в первые 6 часов после рождения или, как минимум, в первые 24 часа жизни.

Система оценки степени тяжести ГИЭ, предложенная Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat в 1976 г. — первая и наиболее употребляемая за рубежом [49].

Ее модификация по Hill & Volpe (1994) часто оказывается полезной при классификации степени энцефалопатии (Приложение 1) [49, 50]. Этапы I, II, III коррелируют с легкой, среднетяжелой и тяжелой энцефалопатией [1–3, 34].

Однако, оценка по Sarnat действенна только для определения степени тяжести самой ГИЭ. Для оценки уровня сознания в динамике можно и удобно использовать модифицированную шкалу ком Глазго (GCS) для младенцев и детей (Приложение 2. Шкала «Глазго — Санкт-Петербург», Иова А.С. с соавт., 2005 г.) [51].

ГИЭ является наиболее частой причиной развития неонатальных судорог. Как правило, они начинаются спустя 12–24 часов после рождения и устойчивы к действию антиконвульсантов. Раннее начало судорог у новорожденного ассоциируется со степенью тяжести повреждения головного мозга. Вместе с тем, количество дней с продолжающимися судорогами коррелирует с последующей неврологической дисфункцией [52].

Новорожденные не могут иметь генерализованных клонических судорог из-за незрелости нейронных путей, соединяющих полушария мозга. Чаще отмечаются фокальные клонические судороги. Неонатальные судороги ассоциируются с высоким риском смертности и инвалидизации, включая церебральный паралич, умственную отсталость и эпилепсию. Не следует забывать и о так называемых субтильных судорогах, которые тоже являются частью ГИЭ. По данным Mizrahi E.M., Kellaway P. (1987) субтильные судороги — это моторные автоматизмы, они же являются паттерном спинальных движений при отсутствии торможения из поврежденных структур мозга [53].

Субтильные проявления неонатальных судорог подтверждаются на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и включают: апноэ, тоническую девиацию глаз, устойчивое открытие глаз, медленное, ритмичное высовывание языка, боксерские, велодвижения и плавательные движения. Отсутствие записей субтильных судорог на ЭЭГ не исключает патологии ЦНС, поскольку у новорожденных с ГИЭ часто отмечаются автоматизмы без судорог, регистрируемых на ЭЭГ [54].

Диагностика

Для того чтобы подтвердить или исключить диагноз ГИЭ не существует патогномичных признаков, поэтому необходима комплексная оценка на основании данных анамнеза, физического и неврологического обследования, лабораторных данных и методов нейровизуализации.

Лабораторные данные включают следующее:

- Лактат крови $> 4\text{--}5$ ммоль/л (при норме до 2,2 ммоль/л) (в первые 24 часа после перенесенной гипоксии) [55, 56]

- Повышение количества нормобластов (через 24 часа после перенесенной гипоксии)

- Повышение количества лимфоцитов (через 25 минут после перенесенной гипоксии)

- Снижение количества тромбоцитов (через 20–28 часов после перенесенной гипоксии) [21, 22]

Da Silva и Hemneber (2000) указали на значимость таких параметров, как дефицит оснований и уровень лактата в крови в качестве прогностических признаков неврологических нарушений после перенесенной интранатальной асфиксии у новорожденного на 30 мин после родов. Уровень лактата меньше 5 ммоль/л и/или дефицит оснований менее 10 ммоль/л не приводили к неврологическим осложнениям. Повышение лактата более 9 ммоль/л прогностически было связано с умеренной или тяжелой энцефалопатией с чувствительностью до 84 % и специфичностью до 67 % [57].

В настоящее время ишемию-гипоксию мозга рассматривают как сложное сочетание нейрохимических процессов. Поэтому дополнительные сведения дают такие маркеры повреждения головного мозга, как белок S-100, нейрон-специфическая енолаза (NSE), креатинфосфокиназа изофермент ВВ (КФК ВВ). Ранние исследования S-100 и NSE полезны как для мониторинга, так и для определения прогноза [58–60]. Недавно опубликованы данные об использовании у взрослых, перенесших инсульт, нового маркера церебральной ишемии — о предшественнике нейропептида энкефалина (проэнкефалин А, proenkephalin А, PENK-А) [61]. Однако применение его при ГИЭ у новорожденных пока не изучено.

Вспомогательными информативными методами исследования являются методы нейровизуализации.

Хотя нейросонография по-прежнему играет важную роль при обследовании доношенного ребенка с ГИЭ, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга является методом выбора для получения более подробной и точной информации [62–64]. Компьютерная томография (КТ) должна быть выполнена в случае подозрения на кровоизлияния и переломы костей черепа. Ранняя диа-

гностика может помочь в тактике своевременного нейрохирургического лечения. Тем не менее, опыт показывает, что даже одно сканирование КТ подвергает ребенка высокой лучевой нагрузке [65].

В связи с этим, данные МРТ в настоящее время в значительной степени вытеснили КТ головы в оценке новорожденных с ГИЭ. МРТ рекомендована для всех доношенных детей с ГИЭ и наличием судорог [66–68].

Использование диффузионно-взвешенного изображения (Diffusion Weighted Imaging, DWI) значительно улучшает возможность ранней структурной диагностики повреждений мозга в первые 24–48 часов [62]. При проведении DWI проявления ишемического повреждения выявляются уже через 5–10 минут после перенесенного эпизода ишемии и визуализируются в течение двух недель.

В последнее время довольно широко начали применяться специализированные методики магнито-резонансной визуализации. К ним относятся: диффузионно-тензорная МРТ (Diffusion Tensor Imaging, DTI), позволяющая исследовать различные регионы мозга на наличие нейронной дегенерации и демиелинизации, с построением в последующем трактографии, прежде всего, областей мозолистого тела (corpus callosum), наружной капсулы (capsula externa), расположенного в поясной извилине cingulum и базальных ганглиев.

Исследование однородности магнитного поля или изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) — это специальный сбор данных и обработка изображений, использующиеся для повышения вероятности обнаружения инсультов и кровоизлияний.

Исследование меченых спинов артериальных сосудов (Arterial Spin Labelling, ASL) является методом магнито-резонансного изучения перфузии для количественного измерения мозгового кровотока. Данная методика основана на инверсии спинов протонов в молекулах воды артериальной крови с помощью пространственно-селективных радиочастотных импульсов, в результате чего спины крови оказываются «помеченными». Она позволяет получить адекватную картину кровотока головного мозга пациента без необходимости введения внутривенных инъекций и контрастного вещества.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МР-спектроскопия) обеспечивает биохимический анализ «скомпроментированной анаэробной» церебральной ткани, так как она выявляет изменения концентрации лактата, холина, креатина, N-ацетиласпартата (N-acetylaspartate, NAA) и глутамина. [68, 69] Повышение концентрации лактата и

снижение NAA являются характерными находками у младенцев с поздними неврологическими осложнениями. Zarifi и др. (2002) показали, что соотношение лактат/холин, равное 1, является показателем более чем 95 % вероятности неблагоприятного неврологического исхода, тогда как отсутствие лактата предсказывает нормальный исход [70, 71].

Barcovich и др. (2010) обнаружили, что МР-спектроскопия, проведенная в первые 24 часа после рождения, более чувствительна к тяжести гипоксически-ишемического повреждения мозга, чем диффузионно-взвешенная МРТ, которая может выявить повреждение, но не всегда позволяет оценить его степень [72, 73].

К сожалению, круглосуточное применение МРТ часто бывает затруднено из-за сочетания таких факторов, как необходимость в наличии МР-подготовленного оборудования для проведения интенсивной терапии во время исследования (аппарат ИВЛ, монитор, дозаторы) и ограниченный доступ к МРТ в небольших учреждениях.

Нейросонография дает возможность удобного, неинвазивного, относительно недорогого скринингового исследования церебральной гемодинамики нестабильного новорожденного в режиме реального времени. Исследование также предполагает отсутствие радиационного воздействия и необходимое количество повторений. Проведение УЗИ очень помогает при поступлении ребенка. Этот метод является чувствительным для определения геморрагий, перивентрикулярной лейкомаляции, внутрижелудочковых кровоизлияний и гидроцефалии. Допплеровское исследование сосудов является неотъемлемой частью скринингового обследования и обеспечивает незаменимой информацией в отношении церебральной перфузии [74–78].

Наиболее информативно проводить оценку кровотока в передних мозговых артериях, что связано с особенностями водораздела сосудов головного мозга новорожденного. Помимо скоростей мозгового кровотока магистральных артерий, важна оценка индекса резистентности (Resistant Index, RI) [79, 80].

Наличие сниженного RI является критерием нарушения церебральной ауторегуляции. Динамика RI в передней мозговой артерии совпадает с клиническими фазами течения отека мозга. Однако длительная асфиксия с последующим развитием внутричерепного кровоизлияния или диффузного церебрального отека и потерей антеградного диастолического кровотока приводит к повышению RI, что также является показателем плохого исхода.

Нейросонография, тем не менее, является оператор-зависимым методом, и менее чувствительна

к структурным аномалиям конвекситальных поверхностей мозга и ствола головного мозга [76, 81].

Согласно гистологическим данным, характерные повреждения после гипоксии-ишемии преимущественно затрагивают определенные зоны мозга с повышенной чувствительностью в неонатальном периоде: базальные ганглии, таламус, участки коры головного мозга, прилегающие к центральной извилине. При этом повреждения коры отмечаются у 35–85 % доношенных новорожденных с ГИЭ. Олигодендроглия является чувствительной к гипоксии-ишемии структурой, в частности, к эксайтотоксичности свободных радикалов. Повреждение белого вещества мозга может отмечаться в отсроченном периоде и являться причиной снижения способности к обучению и расстройств памяти у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Первичными локализациями ишемического повреждения в головном мозге доношенного новорожденного являются зоны водораздела между передней и средней церебральными артериями и между средней и задней церебральными артериями, а так же кора и субкортикальное вещество в парасагиттальных отделах [82, 83]. Парасагиттальные повреждения специфичны для доношенных новорожденных и, как правило, являются следствием ишемии, только 25 % из них связаны с геморрагическими проявлениями. Все эти характерные изменения можно увидеть на нейросонографии. Расположение и степень тяжести поражения в головном мозге коррелируют с клиническими симптомами, такими как нарушение сознания, судороги, гипотония, глазодвигательные, вестибулярные нарушения и невозможность энтеральных кормлений [1, 84, 85].

Традиционная, многоканальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) является неотъемлемой частью оценки детей с диагнозом гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Она является ценным инструментом для оценки степени тяжести, диагностирования субклинических судорог и для предсказания прогноза [86, 87]. Особенно это важно для детей, находящихся на вспомогательной вентиляции, требующих седации или медикаментозной плегии. Необходимо обратить внимание, что большие дозы противосудорожных препаратов могут повлиять на результаты ЭЭГ. Ранняя ЭЭГ имеет большое значение не только для оценки степени энцефалопатии и наличия судорог, но может также способствовать формированию раннего прогноза, особенно при проведении серийных исследований [88].

Изменение результатов ЭЭГ в течение первой недели в сочетании с улучшением клинического состояния может помочь в предсказании долго-

срочного исхода и наоборот, отсутствие динамики ЭЭГ за неделю — плохой прогностический признак [88, 89].

В соответствии с последними исследованиями, сочетание следующих ЭЭГ признаков: наличия судорожной активности, снижения базовой амплитуды < 30 мкВ, периоды супрессии ритма (Interburst Interval, IBI) длительностью > 30 секунд и отсутствия цикличности сна и бодрствования, сохраняющихся через 48 часов после перенесенного эпизода гипоксии-ишемии, — подтверждает серьезное повреждение мозга и является вероятным предиктором неблагоприятного исхода [90].

Согласно данным некоторых исследований, одноканальная амплитудно-интегрированная электроэнцефалограмма (аЭЭГ), проводимая в течение нескольких часов после рождения, также может существенно помочь в оценке тяжести повреждения головного мозга у ребенка с гипоксически-ишемической энцефалопатией [91–93].

Изменения отмечаются у детей, как при тяжелой, так и при умеренной ГИЭ. Кроме того, аЭЭГ в настоящее время используется в качестве одного из критериев начала лечебной гипотермии в раннем постасфиктическом периоде [94, 95].

Хотя нормальные значения аЭЭГ не обязательно означают, что мозг является «здоровым», тяжелые или среднетяжелые нарушения на аЭЭГ могут свидетельствовать о повреждении головного мозга и неблагоприятном исходе. Тем не менее, быстрое регрессирование (в пределах 24 часов) аномальных результатов аЭЭГ связывают с благоприятным исходом у 60 % детей. Наконец, в мета-анализе 8 исследований, R.T. Spitzmiller (2007) и B. Hallberg (2010) пришли к выводу, что аЭЭГ может предсказать неблагоприятный исход с чувствительностью до 91 % [96, 97]. Следует обратить внимание, что необходима значительная подготовка для проведения надлежащей трактовки и выводов в отношении интерпретации аЭЭГ.

Кроме методов нейровизуализации существует неинвазивный метод транскраниальной параинфракрасной церебральной оксиметрии, так называемое измерение региональной сатурации головного мозга. Принцип метода основан на детекции изменений параинфракрасного излучения, прошедшего через ткани мозга. Данные церебральной оксиметрии отражают rSO_2 то есть региональное насыщение кислородом головного мозга, включающее смешанную величину артериальной, венозной и тканевой сатурации. Метод обеспечивает круглосуточное и непрерывное мониторное наблюдение за состоянием региональной сатурации мозга кислородом [98].

У взрослых пациентов используется инвазивный метод определения насыщения гемоглобина кислородом в яремной вене SjO_2 , что позволяет проводить дифференциальный диагноз ишемии и гиперемии головного мозга, а также оценивать соотношение доставки и потребления кислорода головным мозгом. Однако у новорожденных этот метод имеет целый ряд значительных ограничений в связи с высокой инвазивностью, а так же возможностью получения артефактных данных [99].

Проведение скрининга слуха (отоакустическая эмиссия) в настоящее время является обязательным у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Проверка слуха необходима из-за роста заболеваемости глухотой среди детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией, требовавших вспомогательной вентиляции легких [1, 100]. Так же необходимо оценивать и состояние сетчатки глаза [1, 100].

Несмотря на то, что новорожденные с нетяжелой формой ГИЭ обычно полностью восстанавливаются, все же до 20 % детей с тяжелой ГИЭ умирают в неонатальном периоде, а еще другие 25 % впоследствии имеют стойкие неврологические отклонения [101].

Лечение

Исходя из вышеизложенного, следует и набор терапевтических мероприятий, направленных на первоначальную реанимацию и стабилизацию состояния, основной целью которых является протекция дыхания и кровообращения. Зная основные принципы перинатальной ишемии и гипоксемии, не следует рано экстубировать новорожденного после проведения реанимационных мероприятий, поскольку в первые сутки жизни у такого младенца наступает «фаза отсроченного нейронального повреждения». (Рис. 2)

Доказан тот факт, что существует так называемое короткое терапевтическое окно в течение первых 6 часов, на протяжении которых лечебные вмешательства наиболее эффективны в отношении уменьшения тяжести вторичного повреждения головного мозга. Хотя эти вмешательства ограничены и являются главным образом поддерживающими, все же важно быстро и точно идентифицировать новорожденных с гипоксически — ишемическим повреждением головного мозга для оптимизации лечения [102–104].

После первоначальной реанимации и стабилизации лечение гипоксически-ишемической энцефалопатии во многом сводится к поддержке витальных функций, и особое внимание уделяется вентиляции и перфузии, тщательному управлению жидкостной

нагрузкой, избеганию колебаний глюкозы, предотвращению гипертермии и лечению судорог [105, 106]. Стратегией вмешательства и основной целью является предупреждение дальнейшего повреждения мозга у таких детей [107].

Общепринятые методики согласно объединенным рекомендациям Программы Неонатальной Ресусцитации Американской Педиатрической Ассоциации и Международного Комитета по реанимации (*International Liaison Committee on Resuscitation*, ILCOR), а также Европейского Совета по реанимации (*European Resuscitation Council*, ERC) (2010):

- Гипотермия 33–35°C на протяжении 72 часов;
- Искусственная вентиляция легких;
- Волемическая поддержка и контроль артериального давления и сердечного выброса (инотропы, вазопрессоры);
- Контроль уровня глюкозы;
- Противосудорожная терапия (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты) [108, 109].

Большое внимание в настоящее время уделяется сравнению возможности использования при реанимации в родильном зале воздуха как альтернативы 100 % кислороду. Несколько клинических исследований показали, что вентиляция воздухом новорожденных с перенесенной перинатальной гипоксией является столь же эффективной, как и вентиляция 100 % кислородом. Кроме того, дети, реанимируемые с применением воздуха, имеют более низкий уровень циркулирующих маркеров оксидантного стресса. С учетом этих ограничений, Международный Комитет по реанимации (ILCOR) рекомендует использовать при реанимации новорожденных кислород с концентрацией между 21–100 % под контролем сатурации преддугательной крови [109].

Существует концепция повреждения мозга, в основе которой лежит разграничение факторов, приведших к повреждению мозга, на первичные (непосредственно связанные с травмой, гипоксией, ишемией или их сочетанием) и вторичные (реперфузионные нарушения, развивающиеся в мозге в отсроченном периоде после перенесенного первичного повреждения) [110]. Поскольку ребенок, поступающий в отделение интенсивной терапии в анамнезе, как правило, уже перенес реанимационные мероприятия, то врач — интенсивист сталкивается с вторичным повреждением головного мозга, пострадавшего вследствие действия анте- или интранатальных факторов, или их комбинации. Патологические процессы в головном мозге не заканчиваются, а только начинаются. Вторичные повреждения приводят к развитию и углублению гипоксии, ишемии и отека мозга.

Достаточно широко применяется понятие церебральной ресусцитации в нейрореаниматологии у взрослых и детей старшего возраста [110, 111]. Внимание врачей-интенсивистов привлекают первые сутки, а если быть более точным, то первые 6 часов с момента повреждения головного мозга и эффективность проводимой нейроресусцитации в этот период. Мониторинг жизненно важных функций организма у новорожденных является общепризнанным условием проведения рациональной интенсивной терапии. По нашему мнению, учитывая, что патогенез повреждения головного мозга при ГИЭ у новорожденных сходен с ишемическим инсультом у взрослых, то и принципы диагностики и терапевтическая тактика могут быть подобны. Согласно современным представлениям для головного мозга необходимо, прежде всего, поддержание соответствия между потребностями в кислороде и питательных веществах и возможностями их доставки [1–3].

Респираторная поддержка

Необходимо подчеркнуть, что всем детям с тяжелой и выраженной гипоксически-ишемической энцефалопатией необходимо проведение вентиляционной поддержки с первых часов жизни. Хотя экспериментальные данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что у пермиссивной гиперкапнии может быть нейропротекторное действие, однако подобные доказательные клинические исследования у детей не проводились, и такая тактика не может быть рекомендована к использованию у доношенных новорожденных [112, 113].

Искусственная вентиляция легких является одной из наиболее важных первичных терапевтических мер для обеспечения успешного исхода. Респираторную поддержку необходимо применять у всех новорожденных, как только диагностированы дыхательные расстройства или отмечалась низкая оценка по Апгар — 3 балла и ниже на 1 минуте, оценка по Sarnat 3 или оценка по модифицированной шкале ком Глазго ниже 9 баллов [114, 115].

Так же особое внимание следует уделить новорожденным, которые имеют оценку по Sarnat, соответствующую не только тяжелой, но и умеренной ГИЭ. Эти младенцы могут иметь расстройства дыхания по типу апноэ или тахипноэ на фоне поражения ствола мозга или дыхательного центра. Следовательно, им также показано проведение вспомогательной вентиляции легких (ВИВЛ) не только при наличии явной дыхательной недостаточности, но и при нарастании неврологических расстройств. Причем проведение респираторной поддержки в виде СРАР у доношенных новорож-

денных с ГИЭ согласно ряду исследований себя не оправдало [114].

Вспомогательная искусственная вентиляция легких (ВИВЛ) является наиболее эффективным методом влияния на системный транспорт кислорода. Следовательно, целесообразным является определение таких параметров и режимов вентиляции, при которых церебральное перфузионное давление у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС будет поддерживаться в пределах, предупреждающих или уменьшающих вторичные повреждения головного мозга.

Таким образом, роль механической вентиляции сводится к поддержанию газов крови и кислотно-щелочного состояния в физиологическом диапазоне и предотвращению гипоксии, гипероксии, гиперкапнии и гипокапнии. Гипокапния, в частности, может привести к тяжелой гипоперфузии головного мозга и клеточному алкалозу, и связана с плохими неврологическими исходами [115, 116]. Гипоксемия недопустима из-за возможного усиления гипоксически-ишемического повреждения, а гипероксии необходимо избегать для снижения продукции свободных радикалов и потенцирования церебрального повреждения [117, 118].

Стратегия вентиляции у новорожденных с асфиксией и ГИЭ, но при отсутствии острого респираторного дистресса или персистирующей легочной гипертензии, направлена на поддержание газов артериальной крови в нормальных пределах (рН 7,35–7,45, РаО₂ 60–90 мм рт.ст., РаСО₂ 35–45 мм рт.ст.). Необходимо избегать гиповентиляции и гипервентиляции из-за зависимости церебрального кровотока от РаСО₂ [113, 115, 118, 119].

Если спонтанные респираторные усилия отсутствуют или являются минимальными (из-за наличия энцефалопатии или применения высоких доз антиконвульсантов), обычно уместны режимы с частотой вентиляции 30–45 в минуту и низким пиковым давлением (12–15 см водн. ст.), физиологическим РЕЕР (5 см водн. ст.) и FiO₂ для поддержания целевой сатурации в коридоре 93–96 % [118, 119].

Респираторное лечение у младенцев с наличием легочного повреждения — острым респираторным дистрессом (ОРДС), персистирующей легочной гипертензией (ПЛГН) вследствие асфиксии и/или меконимальной аспирации, — основывается на подходах к лечению соответствующего легочного состояния. Основная задача — поддержание нормокапнии с адекватной оксигенации, следовательно, подходы с использованием гипервентиляции, алкалоза или пермиссивной гиперкапнии недопустимы

при лечении новорожденных с сопутствующей ГИЭ [118, 120].

Необходимость применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЕСМО) ассоциируется с клинически тяжелыми легочными повреждениями у доношенных новорожденных [118–120].

Достаточно эффективными при сочетании повреждения мозга и развития ОРДС являются т.н. «гибридные» режимы — это режим контролируемого объема, регулируемого давлением (Pressure Regulated Volume Control — PRVC) и режим вентиляции, основанный на электрической активности диафрагмы (Neurally Adjusted Ventilatory Assist — NAVA). Однако применение этих режимов возможно только при наличии стойкого самостоятельного респираторного паттерна [119, 121].

Контроль гемодинамики

Интранатальный период и первые 24 часа после рождения представляют собой период особенной циркуляторной ранимости для доношенных новорожденных. Известно, что такие факторы, как низкое АД, низкий системный кровоток и низкий церебральный кровоток усугубляют повреждение головного мозга и сопровождаются неблагоприятными неврологическими исходами. Изыскания в этой области, главным образом, сфокусированы на церебральной ауторегуляции или способности циркуляции поддерживать мозговой кровоток, как только АД падает ниже критического значения [122, 123].

Исследования показывают, что необходимо поддерживать среднее артериальное давление (САД) выше 35–40 мм рт. ст., чтобы избежать снижения перфузии головного мозга. Гипотензия присуща всем детям с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией и связана с дисфункцией миокарда, синдромом капиллярной утечки и гиповолемией. Поэтому основной целью гемодинамической поддержки является волевическая ресусцитация, контроль АД и сердечного выброса инотропами и вазопрессорами [123–125].

Поскольку у новорожденных после перенесенной гипоксии-ишемии может наблюдаться низкое системное сосудистое сопротивление с наличием гипотензии или без нее, дополнительно сопровождающаяся плохой миокардиальной сократимостью, добутамин является наиболее эффективной терапией первой линии. При отсутствии ответа, в качестве второй линии, используется допмин и/или адреналин. Причем не рекомендуется ранняя отмена инотропной поддержки, поскольку диастолическая дисфункция миокарда по данным исследователей, может возвратиться к норме в течение 3 дней после

рождения, в то время как систолическая дисфункция нуждается в восстановлении, по крайней мере, до 7 дней [122, 126].

У доношенных новорожденных, требующих инотропной поддержки, необходимо проведение эхокардиографии (Эхо-КГ). Это позволяет в режиме реального времени определить сократительную способность миокарда, сердечный выброс и наличие открытых фетальных коммуникаций, если таковые имеются. [118] Эхокардиография дает возможность получения быстрых и своевременных измерений сердечного выброса, как левого, так и правого желудочков по методу Доплера, с оценкой кровотока в верхней полой вене (ВПВ), легочной артерии, оценки функционирования открытого артериального протока (ОАП). Необходимо с осторожностью интерпретировать данные выброса желудочков сердца при наличии внутрисердечного и дуктального шунтирования (особенно в первый день жизни). Использование кровотока в ВПВ дает возможность истинной оценки системного кровотока, несложной при измерении и имеющей прогностический потенциал в отношении неблагоприятных исходов [122, 127, 128].

Доказанным является тот факт, что миокард новорожденных имеет ограниченную способность отвечать на повышение постнагрузки. Результатом является низкий кровоток ко всем органам (не только к головному мозгу) на фоне проведения вентиляции с положительным давлением, особенно когда это осложняется большим дуктальным шунтированием (что не редко в ранние часы после рождения) [129]. Частота право-левого дуктального шунтирования, отражающего тяжесть легочной гипертензии, значительно повышена у новорожденных с наличием респираторного дистресс-синдрома [130].

У новорожденных с высокой потребностью в O_2 и вентиляционной поддержке, с наличием или без легочной гипертензии, часто развиваются синдром низкого сердечного выброса [118, 120].

Таким образом, при оценке гемодинамики у новорожденных артериальное давление не может использоваться в качестве единственного критерия сохранности сердечной функции. Мониторирование артериального давления широко практикуется у критически больных новорожденных, но это лишь не прямой индикатор сердечного выброса, так как он также зависит от системного сосудистого сопротивления.

Исходя из вышесказанного, терапевтические вмешательства у новорожденных с низким сердечным выбросом сводятся к объемной экспансии,

применению инотропов, таких как добутамин, допамин и адреналин, и «инодилататоров», таких как милринон, допексамин, иломедин [128].

С точки зрения значительного кратковременного повышения кровотока в ВПВ приемлемо использование волемической нагрузки (физиологический раствор 10–20 мл/кг). Коллоиды в виде гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК) у новорожденных применяются редко или вообще не применяются из-за отсутствия опыта и данных доказательной медицины. Хотя на сегодняшний день применение ГЭК у новорожденных начинает приобретать интерес.

Известно, что гипоксия и ишемия нарушают церебральную ауторегуляцию. Концепция потери церебральной ауторегуляции и параллельного снижения системного кровотока достаточно не изучалась. Возможно, что и то, и другое происходит у одного и того же ребенка в различные временные отрезки. Потеря ауторегуляции предполагает небольшой выбор терапевтических воздействий, за исключением того, что многие клиницисты уже делают, пытаются поддерживать высокий уровень АД [132].

Еще одной проблемой является то, что в литературе существуют больше убедительных данных о взаимосвязи у новорожденных низкого уровня pCO_2 и церебрального кровотока, нежели в отношении влияния снижения АД на церебральную перфузию [133, 134]. Поэтому защита церебральной циркуляции у доношенных — это нечто значительно большее, чем лечение одной из физиологических переменных в виде АД.

Некоторые исследования церебрального кровотока с использованием клиренса ксенона или параинфракрасной спектроскопии (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) показали отсутствие перекрестных или динамических взаимосвязей между церебральным кровотоком и АД [135]. Другими исследованиями была показана их взаимосвязь, однако ее наличие было отмечено не у всех доношенных детей с ГИЭ. Эти исследования свидетельствуют о том, что существует подгруппа детей, у которых ауторегуляция нарушена, и которые, таким образом, составляют группу высокого риска в отношении повреждений головного мозга. Все еще не ясно, является ли нарушенная ауторегуляция первичной проблемой или она представляет собой промежуточный феномен, связанный с другими повреждениями. В этих исследованиях обращает на себя внимание недостаточное количество информации об изменениях со стороны сердечно — сосудистой системы [136].

Судороги

Гипоксически — ишемическая энцефалопатия является наиболее распространенной причиной судорог в неонатальном периоде. Необходимо раннее лечение судорог и, насколько возможно, их полное подавление. Даже бессимптомные судороги (которые регистрируются только на ЭЭГ) могут усугублять повреждение головного мозга и увеличивать риск последующего развития эпилепсии [137–139]. Судороги могут также приводить к нарушению вентилизации, оксигенации и перфузии. Поэтому наличие судорог у новорожденного предполагает не только антиконвульсантную терапию, но и, как правило, обеспечение респираторной и гемодинамической поддержки. Стандартная терапия для лечения новорожденных с судорогами включает антиконвульсанты — фенobarбитал, фенитоин и бензодиазепины. Фенobarбитал является стандартным препаратом первой линии для терапии судорог. Как было показано, он эффективен лишь у 29–50 % детей [140–142]. Фенитоин эффективен только у 15 % младенцев. Бензодиазепины, особенно лоразепам, вальпроаты, леветирацетам могут использоваться в качестве дополнительной терапии [143, 144].

Ряд работ посвящен изучению фармакокинетики и безопасности буметанида для лечения неонатальных судорог. Буметанид является мочегонным препаратом, безопасен для новорожденных и обладает минимальными побочными эффектами. Исследования, проведенные в последнее время, показали противосудорожную эффективность применения буметанида в комбинации с фенobarбиталом [145].

Другие антиконвульсанты: за и против. Результаты о применении лидокаина у новорожденных противоречивы. Лидокаин не используется в качестве первой линии противосудорожных препаратов. Согласно Кохрановскому обзору (2004), у младенцев, получавших лидокаин, выше относительный риск смерти, также возможно развитие аритмии и препарат результативен только в 30–50 % [146]. Однако существуют данные и в пользу дополнительной антиконвульсантной эффективности лидокаина [147].

Применение барбитуратов, как будет указано ниже, ограничено у новорожденных из-за их выраженного отрицательного влияния на сердечный выброс [148, 149].

Инфузионная терапия и поддержание метаболизма

Объем и состав инфузионной терапии у таких детей индивидуальны и подбираются на основании клинического течения ГИЭ, динамики веса, мо-

чевыделения, а также определения концентрации электролитов в сыворотке крови и исследования почечной функции. Из-за возможного развития острого тубулярного некроза и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, этим новорожденным рекомендуется ограничить введение жидкости до восстановления функции почек [150].

Должен быть также обеспечен гомеостаз глюкозы [151]. Необходимо избегать гипогликемии и гипергликемии, поскольку оба состояния могут усилить повреждения головного мозга, причем особенно гипогликемия [37, 152]. В ретроспективном исследовании Salhab и др. (2004) показали, что исходная гипогликемия (< 2,2 ммоль/л) связана с последующими неблагоприятными неврологическими исходами [153].

В большинстве случаев (особенно при средней тяжести и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии), новорожденным ограничивается энтеральное питание в течение первых 3 дней жизни, либо до общего уровня готовности и улучшения сознания [154].

Итак, основными элементами лечения больных с гипоксически-ишемической энцефалопатией являются: предоставление стандартной интенсивной поддерживающей терапии, коррекция метаболического ацидоза, тщательный мониторинг уровня глюкозы, электролитов, состояния жидкости и контроль судорог.

Как было показано Laptook A. et al. (2008), гипертермия связана с повышенным риском неблагоприятных исходов у новорожденных с умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией. При исследовании отдаленных результатов риск смерти или инвалидности увеличивался в 3,6–4 раз при повышении температуры кожи или пищевода на каждый 1°C [155].

Гипотермия

В последнее время доказанной при тяжелой и выраженной ГИЭ считается лечебная роль гипотермии. Обширные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что умеренная гипотермия (на 3–4°C ниже базового уровня температуры), применяющаяся в течение нескольких часов (оптимально в течение первых 6 ч) после перенесенной гипоксии/ишемии, обладает нейропротекторным эффектом, не оказывая, впрочем, существенного влияния на уровень летальности при ГИЭ [156, 157]. Механизмы нейропротекции при проведении гипотермии не до конца изучены. Возможно, они включают в себя: (1) снижение скорости метаболизма; (2) уменьшение высвобождения эксайтотоксичных транс-

миттеров; (3) сокращение трансмембранного потока ионов, прежде всего, кальция; (4) торможение апоптоза — следствия гипоксически-ишемической энцефалопатии; а также (5) уменьшение сосудистой проницаемости, отека и нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [158, 159]. Клиническая оценка терапевтической гипотермии у новорожденных от умеренной до тяжелой ГИЭ была оценена в 7-и больших рандомизированных контролируемых исследованиях [160 — 167]. Лечебная гипотермия, начинающаяся в первые 6 часов с момента рождения и применяющаяся в течение 72 часов, является перспективной для терапии новорожденных как со среднетяжелой, так и с тяжелой формой гипоксически-ишемической энцефалопатии [156, 157]. Причем, прогностически дети с проявлениями умеренной ГИЭ, прошедшие курс гипотермии, имеют более благоприятные исходы — у большинства из них нет стойких неврологических дефектов [168, 169].

Сам метод лечебной гипотермии считается безопасным, однако существует ряд проблем, связанных как с переохлаждением и его побочными эффектами, так и с периодом нагревания. К ним относятся нарушения коагуляции, функции лейкоцитов, развитие тромбоцитопении, легочной гипертензии, нарастание метаболического ацидоза и нарушения сердечного ритма, а также местные изменения кожи и подкожно-жировой клетчатки в виде склеремы и холодовых некрозов [163, 164, 170].

Оптимальные сроки начала гипотермии

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют, что чем раньше, тем лучше. Охлаждение должно начинаться рано, в течение первых 6 часов после повреждения. Отчеты о целесообразности и безопасности охлаждения при транспортировке показывают, что начало гипотермии вдали от крупных центров возможно только при условии наличия обученного медицинского персонала и возможности тщательного мониторинга витальных функций [156, 171, 172]. С другой стороны, благоприятный исход может оказаться невозможным, если охлаждение начинается позднее 6 часов после перенесенной гипоксии-ишемии. Текущие исследования Национального института детского здоровья и развития человека (США) изучают оценку эффективности отсроченной терапевтической гипотермии у детей с развивающейся постгипоксической энцефалопатией, находящихся в специализированных центрах, в интервале 6–24 часов жизни. Чем больше тяжесть начального повреждения, тем дольше продолжительность гипотермии, необходимой

для нейропротекции. Оптимальная продолжительность охлаждения мозга новорожденных не установлена [173].

Сравнение методов проведения гипотермии, а именно, селективной краниocereбральной и общей гипотермии, не выявило преимуществ одного метода над другим [157, 170, 174]. Кроме того, сомнительна, собственно, селективность краниocereбральной гипотермии, поскольку, во-первых, контроль осуществляется измерением температуры в прямой кишке или пищеводе, а во-вторых, разединить церебральный кровоток с системным не представляется возможным даже теоретически.

Лечебная гипотермия должна начинаться проводиться в региональных центрах по строгим протоколам. Дальнейшая реализация концепции центров гипотермии требует тщательного и непрерывного образования, чтобы избежать таких осложнений, как переохлаждение [175]. По нашему мнению, все дети, у которых проводилась терапевтическая гипотермия, должны быть внесены в лечебный регистр. Целесообразна организация катамнестического наблюдения за всеми детьми, которые проходят лечебную гипотермию, путем долгосрочного наблюдения. Эти итоги имеют решающее значение для текущей оценки эффективности этой терапии.

В последнее время появился ряд публикаций о возможности использования, так называемой, пассивной гипотермии или гипотермии “no heating” [176]. К ее недостаткам относится относительно худшая управляемость температурным профилем по сравнению с аппаратными методами, к преимуществам — простота использования, дешевизна и практически полное отсутствие таких осложнений, как коагулопатии, склерема и холодные подкожные некрозы.

Фармакологическая нейропротекция

Без рассмотрения потенциальных нейропротекторных стратегий обзор не будет полным [177, 178].

К перспективным направлениям относятся следующие.

Профилактика барбитуратами. В небольшом рандомизированном исследовании детям с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией высокие дозы фенobarбитала (40 мг/кг) были даны за 1 час. У детей, которые получали препарат, судороги выявлялись реже (9 из 15), чем у младенцев группы контроля (14 из 16). У исследуемых детей в 3-х летнем возрасте также реже выявлялся ($p = 0,003$) клинически значимый неврологический дефицит (4 из 15), чем у детей группы контроля (13 из 16) [177, 179].

Однако в другом исследовании проводилось введение тиопентала за 2 часа в нагрузочной дозе (30 мг/кг) и продолжено в более низкой дозе в течение 24 часов. Это не повлияло на частоту судорог у новорожденных, и к 12 месяцам не отмечалось никаких существенных неврологических, когнитивных или двигательных различий между группами исследования и контроля [148]. С другой стороны, гипотензия была чаще выявлена у детей, получавших тиопентал (88 % против 60 %, $p < 0,005$). Эти результаты свидетельствуют, что тиопентал, по-видимому, не обладает церебральным «щадящим» действием, но может вызывать артериальную гипотензию и отрицательно влияет на сердечный выброс [149].

Применение эритропоэтинов. В недавнем проведенном исследовании малые дозы эритропоэтина (300–500 ЕД/кг) у детей с умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией назначали в течение 2 недель, начиная с первых 48 часов жизни. Анализ подгрупп показал, что терапия эритропоэтинами у детей с ГИЭ снизила частоту смерти в 2 раза и развитие среднетяжелой и тяжелой инвалидности в возрасте до 18 месяцев (43,8 % против 24,6 %; $P < 0,05$) [180].

Использование аллопуринола у новорожденных с ГИЭ было отмечено незначительным увеличением выживаемости и улучшением мозгового кровотока в небольшой группе детей, исследуемых с этим «уборщиком» свободных радикалов в одном клиническом исследовании [181].

Применение антагониста эксайтотоксичных аминокислот (Excitatory Amino Acid, EAA) — МК-801 показало обнадеживающие результаты у подопытных животных и в ограниченном количестве испытаний на взрослых добровольцах. Однако назначение этого препарата может иметь серьезные сердечно-сосудистые осложнения [182].

Согласно последним данным, ранее представлявшие многообещающими, исследования с цитиколином не принесли ожидаемого эффекта у взрослых больных с ишемическим инсультом [183]. Таким образом, ни один из выше перечисленных нейропротективных препаратов пока не дал желаемых результатов.

Доказавшие свой нейропротективный эффект у взрослых после черепно-мозговых травм и ишемических инсультов пропופол и субнаркозные дозы кетамина у новорожденных не исследованы или вообще запрещены к применению в ряде стран.

По данным некоторых исследователей, перспективным представляется использование ультра-селективного агониста альфа₂ — адренорецепторов дексметомидина ввиду того, что он разрешен в

периоде новорожденности, в т.ч. и для длительной седативной терапии, не имеет отрицательного воздействия на гемодинамику, не вызывает привыкания и синдрома отмены. Однако, контролируемых рандомизированных исследований в отношении прямого нейропротективного эффекта дексметомидина, у новорожденных на сегодняшний момент нет [184, 185].

Прогноз

Точный прогноз в отношении долгосрочных осложнений довольно труден, хотя обобщенные клинические, лабораторные и диагностические данные могут быть использованы как предикторы исходов [186–188].

Следующие критерии показали свою значимость в интерпретации возможных результатов:

Отсутствие спонтанных дыхательных усилий в течение 20–30 минут после рождения почти всегда ассоциируется со смертью [189].

Наличие ранних судорог. Риск плохого неврологического результата отчетливо больше у таких детей, в особенности, если приступы возникают часто и трудно контролируемы [190].

Сочетание судорог, сохраняющихся в первые 7–10 дней жизни, с нарушениями мышечного тонуса и позы (гипотония, ригидность, слабость) обычно указывают на неблагоприятный прогноз [190].

Положительная динамика ЭЭГ в течение 7 дней при установившейся нормальной фоновой активности является хорошим прогностическим признаком [97, 191].

Стойкие нарушения или невозможность начала энтеральных кормлений, которые обычно связаны с дискоординацией сосания и глотания, также предполагают значительные повреждения центральной нервной системы [21].

Маленький прирост окружности головы в первый год жизни является чувствительным симптомом и предиктором более высокой частоты неврологических дефицитов. [21]

Следует отметить, что использование лечебной гипотермии изменяет прогностическое значение клинической оценки у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией, ее воздействие на прогнозирование результатов все еще изучается [186, 192–194].

Другие ранние предикторы неврологических исходов после перенесенной гипоксии-ишемии в настоящее время активно исследуются. Первичные результаты исследований, таких биомаркеров как белок S-100 и нейрон-специфическая эналаза, как уже было сказано ранее, могут быть полезны в выявлении детей с тяжелым повреждением головного

мозга. Эти же показатели могут подтверждать необходимость проведения таким детям специфического лечения [195].

Итак, резюмируя выше сказанное, — все новорожденные, перенесшие мозговую катастрофу, требуют повышенного внимания и нуждаются в дополнительном наблюдении, особенно, в течение первых суток жизни. Исходя из понимания патогенеза ГИЭ, основные направления поддерживающей терапии у доношенных новорожденных, перенесших гипоксию-ишемию, включают в себя обеспечение адекватной вентиляции, избежание гипотензии, поддержание оптимального метаболического статуса, включая глюкозу крови, водный и энергетический статус, контроль судорог и уменьшение отека мозга. Причем, все эти направления в комплексе ведут к минимизации повреждения головного мозга, а использование какого-либо направления в отдельности не ведет к желаемому результату нейропротекции.

Использование лечебной гипотермии после проведения реанимации в родильном зале в настоящее время рекомендовано Международным Комитетом по реанимации (*International Liaison Committee on Resuscitation*, ILCOR), а также Европейским Сове-

том по реанимации (*European Resuscitation Council*, ERC) (2010) у всех доношенных новорожденных.

Отбор детей в группу проведения гипотермии не должен основываться только на оценке по шкале Апгар, необходимо включать новорожденных с оценкой по Sarnat II и III степени.

Доношенные новорожденные с признаками средне-тяжелой и тяжелой ГИЭ должны находиться на продленной вентиляции, независимо от того, имеется ли легочная патология или только дыхательные нарушения центрального генеза.

При лечении таких больных в критическом состоянии должен быть применен терапевтический алгоритм, основанный на концепции поддержания адекватного соотношения доставка/потребление кислорода, а не на стремлении поддержать АД на нормальном уровне.

Как было указано ранее, пристальное внимание должно быть уделено не только новорожденным, имеющим оценку по Sarnat III, но и младенцам с оценкой по Sarnat II. Поэтому, оценка по системе Sarnat должна проводиться в первые 6 часов жизни новорожденного, или, хотя бы в первые 24 часа после перенесенного эпизода гипоксии-ишемии.

Приложение 1

ШКАЛА ГИПОКСИЧЕСКИ — ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ГИЭ) SARNAT ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ
(H.B. Sarnat, M.S. Sarnat (1976) в модификации A. Hill, I.I. Volpe (1994))

Умеренная ГИЭ — Sarnat I степени
Гипервозбудимость Широко открытые глаза Не спит Гиперестезия Судороги отсутствуют Клиника обычно проходит в течение ≤ 24 часов
Тяжелая ГИЭ — Sarnat II степени
Сопор Снижение тонуса мышц конечностей и/или туловища Сниженные рефлексы ЧМН (зрачки / сосание / глотание) Возможны клинически диагностируемые судороги
Выраженная ГИЭ — Sarnat III степени
Кома Угнетение дыхания / апноэ Отсутствие реакции на раздражители (возможно сохранение спинальных рефлексов в ответ на боль) Плегия конечностей, атония мышц туловища (отсутствие движений) Угнетение или отсутствие рефлексов ЧМН (зрачки / сосание / глотание) Угнетение сухожильных рефлексов Глубокие изменения на ЭЭГ (снижение уровня ЭЭГ сигнала $\pm$ судороги)

Приложение 2

**МОДИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА
КОМЫ ГЛАЗГО ДЛЯ МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ**
(шкала «Глазго — Санкт-Петербург»,
Иова А.С. с соавт., 2005 г.)

баллы	младенец / ребенок раннего возраста
Открытие глаз	
4	Спонтанное
3	На речь
2	На боль
1	Отсутствие ответа
Вербальные реакции	
5	Ребенок улыбается, поведение адекватное
4	Возбудимый, плачет
3	Плачет, орет при боли
2	Стонет, хрипит
1	Отсутствие ответа
Моторные реакции	
6	Спонтанные
5	Одергивает руку на прикосновение
4	Реагирует на боль
3	Флексия (декортикация)
2	Экстензия (децеребрация)
1	Отсутствие ответа
Интерпретация	
15 баллов	сознание ясное
13–14	оглушение
9–12	сопор
4–8	кома
3	смерть мозга

Список сокращений:

ГИЭ — гипоксически — ишемическая энцефалопатия;
ЦНС — центральная нервная система;
[PO₂] — парциальное напряжение кислорода;
[CO₂] — парциальное напряжение углекислого газа;
АД — артериальное давление;
ЦПД — церебральное перфузионное давление;
ПИТ — палата интенсивной терапии;
ЭЭГ — электроэнцефалограмма;
NSE — нейрон-специфическая енолаза;
ВВ КФК ВВ — креатинфосфокиназа изофермент ВВ;
PENK-A — проэнкефалин А, proenkephalin А, предшественник нейропептида энкефалина;
МРТ — магнитно-резонансная томография;
КТ — компьютерная томография;
DWI — Diffusion Weighted Imaging, диффузионно-взвешенное изображение;
МР-спектроскопия — магнитно-резонансная спектроскопия;
NAA — N-acetylaspartate, N-ацетиласпартат,

RI — Resistant Index, индекс резистентности;
аЭЭГ — амплитудно-интегрированная электроэнцефалограмма;
ВИВЛ — вспомогательная искусственная вентиляция легких;
РЕЕР — Positive End Expiratory Pressure, положительное давление в конце выдоха;
FiO₂ — содержание кислорода в дыхательной смеси, выраженное в долях единицы;
ОРДС — острый респираторный дистресс синдром;
ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных;
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация;
PRVC — Pressure Regulated Volume Control, режим контролируемого объема, регулируемого давлением;
NAVA — Neurally Adjusted Ventilatory Assist, режим вентиляции, основанный на электрической активности диафрагмы;
САД — среднее артериальное давление;
Эхо-КГ — эхокардиография;
ВПВ — верхняя полая вена;
ГЭК — гидроксипропилкрахмалы;
NIRS — Near-Infrared Spectroscopy, параинфракрасная спектроскопия;
ЕАА — Excitatory Amino Acid, эксайтотоксичные аминокислоты;
ILCOR — International Liaison Committee on Resuscitation, Международный Комитет по реанимации;
ERC — European Resuscitation Council, Европейский Совет по реанимации.

Литература

1. Zanelli S.A., Stanley D.P., Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy // [Электронный ресурс] URS. 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/973501> (дата обращения: 25.09.2012).
2. Raju Tonse N. K., Rosenkrantz T., Konop R. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn // [Электронный ресурс] URS. 2003. <http://www.emedicine.com/ped/byname/hypoxic-ischemic-encephalopathy.htm> (дата обращения: 20.05.2011).
3. De Menezes M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn // [Электронный ресурс] URS. 2006. <http://emedicine.medscape.com/article/1183351> (дата обращения: 20.05.2011).
4. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1. № 1. — С. 22–27.
5. Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Фот А.Ю. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель гестации // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3. № 2. — С. 4–13.
6. Сулима Е.Г., Козявкин В.И., Мартынюк В.Ю. Сучасні проблеми клінічної педіатрії // Матеріали

конгресса педиатров Украины. 17–19 октября 2006., Киев. — С. 6–9.

7. *Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D. et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 663–670.

8. *Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A. et al.* Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 15. — P. 1574–1584.

9. *Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А.* Оценка органной недостаточности у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 2. — С. 43–50.

10. *Жидкова О.Б., Курзина Е.А., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Шабалов Н.П.* Интегративно-динамическая оценка тяжести течения болезни у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии (сообщение 1) // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 2. — С. 32–35.

11. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Relation between perinatal factors and neurological outcome. In: *Guidelines for Perinatal Care*. 3rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. — 1992. — P. 221–234.

12. *Bryce J., Boschi-Pinto C., Shibuya K., Black R.E.* WHO estimates of the causes of death in children // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9465. — P. 1147–1152.

13. *Lawn J., Shibuya K., Stein C.* No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths // *Bull World Health Organ*. — 2005. — Vol. 83, № 6. — P. 409–417.

14. *van Handel M., Swaab H., de Vries L.S., Jongmans M.J.* Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review // *Eur. J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 166, № 7. — P. 645–654.

15. *Pin T.W., Eldridge B., Galea M.P.* A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2009. — Vol. 13, № 3. — P. 224–234.

16. *Simon N.P.* Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns // *Clin. Perinatol.* — 1999. — Vol. 26, № 3. — P. 767–778.

17. *Badawi N., Kurinczuk J.J., Keogh J.M., et al.* Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study // *B.M.J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 1549–1553.

18. *Badawi N., Kurinczuk J., Keogh J.M.* Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study // *B.M.J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 1554–1558.

19. *Badawi N., Kurinczuk J., Hall P. et al.* Newborn encephalopathy in term infants: three approaches to population-based investigation // *Semin. Neonatol.* — 1997. — Vol. 2. — P. 181–188.

20. *Patti L. Paige, Paul C.* Neurologic disorders // *Handbook of Neonatal Intensive Care* 6th ed. 2006. Ch. 26. — P. 773–811.

21. *Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Курзина Е.А., Жидкова О.Б.* Взаимосвязь тяжести течения болезни и состоянием детей в катмнезе // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 6. — С. 56.

22. *Shah S.P., Beyene J., To T., Ohlsson A., Perlman M.* Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates outcome prediction rule within 4 hours of birth // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2006. — Vol. 160. — P. 729–736.

23. *Ferriero D. M.* Neonatal brain injury // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 19. — P. 1985–1995.

24. *Perlman J.M.* Brain injury in the term infant // *Semin. Perinatol.* — 2004. — Vol. 28, № 6. — P. 415–424.

25. *Grow J., Barks J.D.* Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts // *Clin. Perinatol.* — 2002. — Vol. 29, № 4. — P. 585–602.

26. *Rabinstein A., Resnick S.* Hypoxic-ischemic brain damage. Practical Neuroimaging in Stroke: A Case-Based Approach // *Medical*. — 2009. — Vol. 1. — P. 1–17.

27. *Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Прийма Н.Ф., Петренко Ю.В.* Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 3. — С. 76–82.

28. *Зедгенизова Е.В., Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Шабалов Н.П.* Церебральная гемодинамика как критерий тяжести и эффективности лечения постгипоксических состояний у новорожденных // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 3. — С. 57–63.

29. *Papile L.A., Rudolph A.M., Heymann M.A.* Auto-regulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb // *Pediatr. Res.* — 1985. — Vol. 19, № 2. — P. 159–161.

30. *Rosenkrantz T.S., Diana D., Munson J.* Regulation of cerebral blood flow velocity in nonasphyxiated, very low birth weight infants with hyaline membrane disease // *J. Perinatol.* — 1988. — Vol. 8, № 4. — P. 303–308.

31. *Kortz G.D., Madigan J.E., Goetzman B.W., Durando M.* Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in clinically normal equine neonates // *Am. J. Vet. Res.* — 1995. — Vol. 56, № 10. — P. 1351–1355.

32. *Grow J., Barks J.D.* Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts // *Clin. Perinatol.* — 2002. — Vol. 29, № 4. — P. 585–602.

33. *Khawaja O., Volpe J.J.* Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity... Is it HIE? And why that matters // *Acta Paediatrica*. — 2007. — Vol. 66. — P. 1113–1114.

34. Neonatal encephalopathy. In *Neonatal handbook* / Ed. by Bowman E., Fraser S. — 2012. — http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/index.cfm?doc_id=11236 (дата обращения: 25.09.2012).

35. *Delivoria-Papadopoulos M., Marro P.J.* Biochemical basis of hypoxic-ischemic encephalopathy // *NeoReviews*. — 2010. — Vol. 11. — P. 184–193.

36. *Roth S.C., Baudin J., Cady E. et al.* Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 1997. — Vol. 39, № 11. — P. 718–725.

37. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. — 100 с.
38. Bhat M.A., Shah Z.A., Makhdooni M.S., Mufti M.H. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 149. — P. 180–184.
39. Jenik A.G., Ceriani Cernadas J.M., Gorenstein A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia // *Pediatrics.* — 2000. — Vol. 105. — P. 45.
40. Eicher D.J., Wagner C.L., Katikaneni L.P. et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes // *Pediatr. Neurol.* — 2005. — Vol. 32, № 1. — P. 18–24.
41. Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 15. — P. 1574–1584.
42. Schulzke S.M., Rao S., Patole S.K. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy — are we there yet? // *BMC Pediatrics.* — 2007. — P. 7–30.
43. Shah P.S., Ohlsson A., Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2007. — Vol. 161. — P. 951–958.
44. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // *Детская медицина Северо-Запада.* — 2011. — Т. 2, № 1. — С. 68–91.
45. Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Цейтлин М.А. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* — 2011. — № 5. — С. 94–112.
46. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Relation between perinatal factors and neurological outcome. In: *Guidelines for perinatal care.* 3rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. — 1992. — P. 221–234.
47. [Guideline] Committee on fetus and newborn, American Academy of Pediatrics and Committee on obstetric practice, American College of Obstetrics and Gynecology. Use and abuse of the APGAR score // *Pediatr.* — 1996. — Vol. 98. — P. 141–142.
48. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2000. — № 3. — С. 22.
49. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study // *Archives of Neur.* — 1976. — Vol. 33. — P. 696–705.
50. Hill A., Volpe J.J. Neurologic disorders. In: Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G., eds. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn.* — Philadelphia NY: Lippincott. Raven, 1994. — P. 1117–1138.
51. Иова А.С., Щугарева Л.М., Гармашов Ю.А., Пути повышения чувствительности шкалы комы Глазго у детей (педиатрическая шкала комы Глазго Санкт-Петербург) // *Первая Всероссийская конф. по детской нейрохирургии (18–20 июня).* — 2003. — С. 134–135.
52. George M.M. Neonatal encephalopathy, hypoxic ischemic encephalopathy and subsequent cerebral palsy: etiology, pathology and prevention // *Medical Veritas.* — 2005. — Vol. 2. — P. 500–506.
53. Mizrahi E.M., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures // *Neurology.* — 1987. — Vol. 37, № 12. — P. 1837–1844.
54. Hahn J.S., Olson D.M. Etiology of neonatal seizures // *NeoReviews.* — 2004. — Vol. 5, № 8. — P. 327.
55. Kelleher J., Chan P. et al. Modification of hypoxia-induced injury cultured rat astrocytes by high levels of glucose // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24, № 6. — P. 855–862.
56. Toffaletti J.G. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation // *Crit. Rev. in Clin. Lab. Sciences.* — 1991. — Vol. 28. — P. 253–268.
57. da Silva S., Hennebert N. et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia // *Acta Paediatr.* — 2000. — Vol. 89, № 3. — P. 320–223.
58. Massaro A.N., Chang T., Kadom N., et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 161, № 3. — P. 434–440.
59. Yang Huafang, Li Qinghua, Wang Keling et al. Clinical significance of S-100 β and NSE for diagnosis of HIE and prognosis in neonates // *Hebei Medical Journal.* — 2009. — 01. [DOI]:CNKI:SUN:HBYZ.0.2009-01-009.
60. Thorngren-Jerneck K., Alling C., Herbst A., et al. S100 Protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55, № 3. — P. 406–412.
61. Anderson P. Neuropeptide could be biomarker for stroke // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 346–354.
62. Huang B.Y., Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood // *RadioGraphics.* — 2008. — Vol. 28, № 2. — P. 417–439.
63. Latchaw R.E., Truwit C.E. Imaging of perinatal hypoxic-ischemic brain injury // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 1995. — Vol. 2, № 1. — P. 72–89.
64. Rutherford M., Pennock J., Schwieso J. et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 1996. — Vol. 75. — P. 145–151.
65. Brenner D.J. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative // *Pediatr. Radiol.* — 1996. — Vol. 32. — P. 228–231.
66. Perrin R.G., Rutka J.T., Drake J.M. et al. Management and outcomes of posterior fossa subdural hematomas in neonates // *Neurosurgery.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1190–1199.
67. Brouwer A.J., Groenendaal F., Koopman C. et al. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-

- based cohort study // *Neuroradiology*. — 2010. — Vol. 52, № 6. — P. 567–576.
68. Cowan F.M., de Vries L.S. The internal capsule in neonatal imaging // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2005. — Vol. 10, № 5. — P. 461–474.
69. de Vries L.S., Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *Neuroradiology*. — 2010. — Vol. 52, № 6. — P. 555–566.
70. Zarifi M.K., Astrakas L.G., Poussaint T.Y. et al. Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia // *Radiology*. — 2002. — Vol. 225. — P. 859–870.
71. Cowan F.M., de Vries L.S. The internal capsule in neonatal imaging // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2005. — Vol. 10, № 5. — P. 461–74.
72. Barkovich A.J., Westmark K.D., Bedi H.S. et al. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report // *AJNR*. — 2001. — Vol. 22. — P. 1786–1794.
73. Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Kapellou O. et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76, № 24. — P. 2055–2061.
74. Glasier C.M., Seibert J.J., Chaddock W.M. et al. Brain death in infants: evaluation with Doppler US // *Radiology*. — 1989. — Vol. 172. — P. 377–380.
75. Seibert J.J., McCowan T.C., Chaddock W.M. et al. Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in the neonate: clinical and experimental studies // *Radiology*. — 1989. — Vol. 171. — P. 155–159.
76. Benson J.E., Bishop M.R., Cohen H.L. Intracranial neonatal neurosonography: an update // *Ultrasound Q.* — 2002. — Vol. 18, № 2. — P. 89–114.
77. Liu J., Cao H.Y., Huang X.H., Wang Q. The pattern and early diagnostic value of Doppler ultrasound for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Trop. Pediatr.* — 2007. — Vol. 53, № 5. — P. 351–354.
78. Kirimi E., Tuncer O., Atas B. et al. Clinical value of color Doppler ultrasonography measurements of full-term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy in the first 12 hours of life and long-term prognosis // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 197, № 1. — P. 27–33.
79. Kurmanavicius J., Florio I., Wisser J. et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24–42 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 10. — P. 112–120.
80. Wang H., Zhang Z. Resistance index of anterior cerebral artery in the diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. — 1995. — Vol. 30, № 7. — P. 387–390.
81. Deeg K.H., Wolf A. Doppler ultrasonographic diagnosis of increased intracranial pressure by comparison of flow velocities in the extra- and intracranial sections of the internal carotid artery // *Ultraschall Med.* — 2000. — Vol. 21, № 6. — P. 259–264.
82. Barkovich A.J. *Pediatric neuroimaging*. 3rd ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins. — 2000. — P. 162–208.
83. Barkovich A.J., Westmark K., Partridge C. et al. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days // *AJNR*. — 1995. — Vol. 16. — P. 427–438.
84. Chao C.P., Zaleski C.G., Patton A.C. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings // *RadioGraphics*. — 2006. — Vol. 26. — P. 159–172.
85. de Haan H.H., Hasaart T.H. Neuronal death after perinatal asphyxia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1995. — Vol. 61, № 2. — P. 123–127.
86. Pressler R.M., Boylan G.B., Morton M. et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy // *Clinical Neurophysiology*. — 2001. — Vol. 112. — P. 31–37.
87. Rowe J.C., Holmes G.L., Hafford J. et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1985. — Vol. 60, № 3. — P. 183–196.
88. Murray D.M., Boylan G.B., Ryan C.A., Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 124. — P. 459–467.
89. Sinclair D.B., Campbell M., Byrne P., Prasertsom W., Robertson C.M.T. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Clinical neurophysiology*. — 1999. — Vol. 110. — P. 655–659.
90. van Rooij L.G.M., Toet M.C., Osredkar D. et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2005. — Vol. 90. — P. 245–251.
91. de Vries L.S., Toet M.C. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn // *Clin. Perinatol.* — 2006. — Vol. 33. P. 619–632.
92. Hellstrom-Westas L., Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2006. — Vol. 11. — P. 503–511.
93. Levene M. I., de Vries L.S. Hypoxic-ischemic encephalopathy Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant // Ed. by Fanaroff A.A., Martin R.J., Walsh M.C. 9th ed. — 2011. — Vol. 2, № 40. — P. 958–962.
94. Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D., et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomised trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 663–670.
95. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 4. CD003311.
96. Spitzmuller R.E., Phillips T., Meinzen-Derr J., Hoath S.B. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis // *Journal of Child Neurology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 1069–1078.
97. Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment // *Acta Paediatrica*. — 2010. — Vol. 99, № 4. — P. 531–536.
98. Toet M.C., Lemmers P.M. van Schelven et al. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia:

- their relation to outcome // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 117, № 2. — P. 333–339.
99. *Chock V., Davis A.S.* Bedside cerebral monitoring to predict neurodevelopmental outcomes // *NeoReviews*. — 2009. — Vol. 10. — P. 121–129.
100. *Millichap, Gordon J.* Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: predicting the outcome // *AAP Grand Rounds*. — 2006. — Vol. 16, № 5. — P. 52.
101. *Sunshine P.* Neonatal encephalopathy: epidemiology and overview // *Fetal and Neonatal Brain Injury*. 4th ed. — 2009. — Ch.1. — P. 1–10.
102. *Sabir H., Jary S., Tooley J., Liu X., Thoresen M.* Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 161, № 3. — P. 409–416.
103. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide // *Pediatrics*. — 2000. — Vol. 106, № 2 Pt 1. — P. 344–345.
104. *Shalak L., Perlman J.M.* Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant: current concepts // *Early Hum.* — 2004. — Vol. 80. — P. 125–141.
105. *Shankaran S.* The postnatal management of the asphyxiated term infant // *Clin. Perinatol.* — 2002. — Vol. 29, № 4. P. 675–692.
106. *Stola A., Perlman J.* Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2008. — Vol. 13, № 6. — P. 424–431.
107. *Perlman J.M.* Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury // *Clin Ther.* — 2006. — Vol. 28, № 9. — P. 1353–1365.
108. [Guideline] American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Textbook of Neonatal Resuscitation. 5th ed. // American Heart Association. — 2006. — P. 300.
109. [Guideline] *Ten V.S., Matsiukevich D.* Room air or 100 % oxygen for resuscitation of infants with perinatal depression // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21, № 2. — P. 188–193.
110. *Clark R.S., Lai Y., Hickey R.W., Safar P.J.* Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrom in children. In: *Rodgers' Textbook of Pediatric Intensive Care*, Ch.58. — 2006. — P. 905–923.
111. *Huang B.Y., Castillo M.* Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood // *RadioGraphics*. — 2008. — Vol. 28. — P. 417–439.
112. *Durand D.J., Phillips B.* Blood gases. In *Assisted ventilation of the neonate*. Ed. by Goldsmith J.P., Karotkin E.H. 4th ed. Saunders, Ch.17. — 2003. — P. 279–292.
113. *Hagedorn M.I.E., Garden S.L.* Respiratory diseases. *Handbook of neonatal intensive care*. 6th ed. Ch.23. — St. Louis: Mosby, 2006. — P. 595–698.
114. *Jing L., Yue S.* Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates // *Chin. Med. J.* — 2010. — Vol. 123, № 19. — P. 2640–2644.
115. *Abu-Shaweesh J. M.* Respiratory disorders in preterm and term infants. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant* // Ed. by Fanaroff A.A., Martin R.J., Walsh M.C. 9th ed. — 2011. — Vol. 2, № 44. — P. 1141–1170.
116. *Pappas A., Shankaran S.* Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 158, № 5. — P. 752–758.
117. *Goldsmith J. P., Karotkin E. H.* Assisted ventilation of the neonate. 4th ed. — 2003. — P. 249–261; 588.
118. *Donn S.M., Sinha S.K.* Manual of neonatal respiratory care. 2nd ed. — 2006. — P. 580.
119. *Chowdhury O., Greenough A.* Neonatal ventilatory techniques — which are best for infants born at term? // *Arch. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 7, № 3. — P. 381–387.
120. *Warren J. B., Anderson J. M.* Newborn respiratory disorders // *Pediatr. Rev.* — 2010. — Vol. 31. — P. 487–496.
121. *Stein H., Firestone K.* NAVA ventilation in neonates: clinical guidelines and management strategies // *Neonatology today*. — 2012. — Vol. 7, № 4. — P. 1–10.
122. *Liu J., Li J., Gu M.* The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Trop. Pediatr.* — 2007. — Vol. 53, № 1. — P. 44–48.
123. *Kusaka T., Okubo K., Nagano K., Isobe K. Itoh S.* Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants // *Japan Maternal Perinatal Center and Faculty of Medicine*. — 2004. — Vol. 90, № 1. — P. 77–78.
124. *Stola A., Perlman J.* Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia. // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2008. — Vol. 13, № 6. — P. 424–431.
125. *Perlman J.M.* Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28, № 9. — P. 1353–1365.
126. *Evans N.* Which inotrope for which baby? // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2006. — P. 91–94.
127. *Clark R.S., Lai Y., Hickey R.W., Safar P.J.* Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrom in children. *Rodgers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. — 2006. — Ch.58. — P. 905–923.
128. *He Shao-ru, Zhang C.* Accuracy of the ultrasonic cardiac output monitor in healthy term neonates during postnatal circulatory adaptation // *Chin. Med. J.* — 2011. — Vol. 124, № 15. — P. 2284–2289.
129. *Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M.* Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2004. — Vol. 89. — P. 152–155.
130. *Osborn D., Evans N., Kluckow M.* Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 137. — P. 68–72.
131. *Oishi P., Datar S.A., Fineman J.R.* Advancer in the management of pediatric pulmonary hypertension // *Respir. Care*. — 2011. — Vol. 56, № 9. — P. 1314–1339.
132. *Greisen G.* Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies // *Early Hum. Dev.* — 2005. — Vol. 81, № 5. — P.423–428.

133. Meek J.H., Elwell C.E., McCormick D.C. et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 1999. — Vol. 81, № 2. — P. 110–115.
134. Rains-Bahrami K., Rivera O., Short B. L. Validation of a noninvasive neonatal optical cerebral oximeter in venovenous ECMO patients with a cephalad catheter // *Journal of Perinatology.* — 2006. — Vol. 26. — P. 628–635.
135. Xinlin Hou. NIRS study of cerebral oxygenation and hemodynamics in neonate at birth // *EMBC.* — 2011. — Annual International Conference of the IEEE. — P. 1229–1232.
136. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies // *Early Hum. Dev.* — 2005. — Vol. 81, № 5. — P. 423–428.
137. Miller S.P., Weiss J., Barnwell A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia // *Neurology.* — 2002. — Vol. 58, № 4. — P. 542–548.
138. Scher M.S. Neonatal seizures and brain damage // *Pediatr. Neurol.* — 2003. — Vol. 29, № 5. — P. 381–390.
139. Holmes G.L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory // *Pediatr. Neurol.* — 2005. — Vol. 33, № 1. — P. 1–11.
140. Boylan G.B., Rennie J.M., Chorley G. et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62, № 3. — P. 486–488.
141. Boylan G.B., Rennie J.M., Pressler R.M. et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2002. — Vol. 86, № 3. — P. 165–170.
142. Painter M.J., Scher M.S., Stein A.D. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341, № 7. — P. 485–489.
143. Castro Conde J.R., Hernandez Borges A.A. et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64, № 5. — P. 876–879.
144. Maytal J., Novak G.P., King K.C. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures // *J. Child. Neurol.* — 1991. — Vol. 6, № 4. — P. 319–323.
145. Soul, Janet. Pilot Study of Bumetanide for Newborn Seizures // *Clinical Trials.gov.* — 2012. — NCT00830531
146. Booth D., Evans D.J. Anticonvulsants for neonates with seizures. — 2004. — www.nichd.nih.gov/cochrane (дата обращения: 25.09.2012).
147. van Rooij J., Rademaker K.M. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment // *Eur. J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 163, № 11. — P. 637–641.
148. Goldberg R.N., Moscoso P., Bauer C.R. et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial // *J. Pediatr.* — 1986. — Vol. 109, № 5. — P. 851–856.
149. Evans D.J., Levene M.I., Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — CD001240.
150. Kecskes Z., Healy G., Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — CD004337.
151. Vannucci R.C., Yager J.Y., Vannucci S.J. Cerebral glucose and energy utilization during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1994. — Vol. 14, № 2. — P. 279–288.
152. Thorngren-Jerneck K., Hellstrom-Westas L., Ryding E. et al. Cerebral glucose metabolism and early EEG/aEEG in term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatr. Res.* — 2003. — Vol. 54. — P. 854–860.
153. Salhab W.A., Wyckoff M.H., Laptook A.R., Perlman J.M. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114, № 2. — P. 361–366.
154. Ilves P., Lintrop M., Talvik I., Muug K., Maipuu L. Changes in cerebral and visceral blood flow velocities in asphyxiated term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Ultrasound Med.* — 2009. — Vol. 28, № 11. — P. 1471–1480.
155. Laptook A., Tyson J., Shankaran S. et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122, № 3. — P. 491–499.
156. Laptook A.R. Use of therapeutic hypothermia for term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2009. — Vol. 56, № 3. — P. 601–616.
157. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia // *J. Neurotrauma.* — 2009. — Vol. 26, № 3. — P. 437–443.
158. Gunn A.J., Gunn T.R. The “pharmacology” of neuronal rescue with cerebral hypothermia // *Early Hum. Dev.* — 1998. — Vol. 53, № 1. — P. 19–35.
159. Gunn A.J. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2000. — Vol. 12, № 2. — P. 111–115.
160. Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomised trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 663–670.
161. Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 15. — P. 1574–1584.
162. Eicher D.J., Wagner C.L., Katikaneni L.P. et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes // *Pediatr. Neurol.* — 2005. — Vol. 32, № 1. — P. 18–24.
163. Eicher D.J., Wagner C.L., Katikaneni L.P. et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes // *Pediatr. Neurol.* — 2006. — Vol. 34, № 2. — P. 169.
164. Jacobs S.E., Morley C.J., Inder T.E. et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2011. — Vol. 165, № 8. — P. 692–700.

165. Zhou W.H., Cheng G.Q., Shao X.M. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 157, № 3. — P. 367–372.
166. Simbruner G., Mittal R.A., Rohlmann F., Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126, № 4. — P. 771–778.
167. Azzopardi D.V., Strohm B., Edwards A.D. et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 14. — P. 1349–1358.
168. Wilkinson D.J. Cool heads: ethical issues associated with therapeutic hypothermia for newborns // *Acta Paediatr.* — 2009. — Vol. 98, № 2. — P. 217–220.
169. Perlman M., Shah P.S. Ethics of therapeutic hypothermia // *Acta Paediatr.* — 2009. — Vol. 98, № 2. — P. 211–213.
170. Shankaran S., Pappas A., Laptook A.R. et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122, № 4. — P. 791–798.
171. Edwards A.D., Azzopardi D.V. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal ed.* — 2006. — Vol. 91. — P. 127–131.
172. Fairchild K., Sokora D., Scott J., Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU // *Journal of Perinatology.* — 2010. — Vol. 30, № 5. — P. 324–329.
173. Austin T., Shanmugalingam S., Clarke P. To cool or not to cool? Hypothermia treatment outside trial criteria // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2012. — 0. F1–F3.
174. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia // *NeoReviews.* — 2010. — Vol. 11 — P. 85–92.
175. Zanelli S.A., Naylor M., Dobbins N. et al. Implementation of a “Hypothermia for HIE” program: 2-year experience in a single NICU // *J. Perinatol.* — 2008 — Vol. 28, № 3. — P. 171–175.
176. Сурков Д.Н. Целевой температурный менеджмент с заданным профилем в интенсивной терапии тяжелой неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии // *Детская медицина Северо-Запада.* — 2011. — Т. 2, № 3. — С. 22–26.
177. Vannucci R.C., Perlman J.M. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* — 1997. — Vol. 100, № 6. — P. 1004–1014.
178. Marro P.J., Delivoria-Papadopoulos M. Pharmacology review: neuroprotective treatments for hypoxic-ischemic injury // *NeoReviews.* — 2010. — Vol. 11. — P. 311–315.
179. Hall R.T., Hall F.K., Daily D.K. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 132, № 2. — P. 345–348.
180. Zhu C., Kang W., Xu F. et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 124, № 2. — P. 218–226.
181. van Bel F., Shadid M., Moison R.M. et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 101, № 2. — P. 185–193.
182. Millichap J.G. Neonatal Hypoxic-ischemic encephalopathy: predicting the outcome // *AAP Grand Rounds.* — 2006. — Vol. 16. — P. 52–52.
183. Davalos A., Alvares-Sabin J. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicenter, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet.* — 2012. — Vol. 380. — P. 349–357.
184. Schoeler M., Loetscher P. D. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury // *BMC Neurology* — 2012. — Vol. 12, № 20.
185. Farag E. Dexmedetomidine in the neurointensive care unit // *Discovery Medicine.* — 2010. — Vol. 9, № 44. — P. 42–45.
186. Patel J., Edwards A.D. Prediction of outcome after perinatal asphyxia // *Curr. Opin. Pediatr.* — 1997. — Vol. 9, № 2. — P. 128–132.
187. Depp R. Perinatal asphyxia: assessing its causal role and timing // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 1995. — Vol. 2, № 1. — P. 3–36.
188. Robertson C.M., Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy // *Paediatr. Child Health.* — 2006. — Vol. 11, № 5. — P. 278–282.
189. Laptook A.R., Shankaran S. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 124, № 6. — P. 1619–1626.
190. Trotman, Garbutt. Predictors of outcome of neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy admitted to the neonatal unit of the University Hospital of the West Indies // *J. Trop. Pediatr.* — 2011. — Vol. 57. — P. 40–44.
191. Thoresen T. et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126. — P. 131–139.
192. Gunn A.J., Wyatt J.S., Whitelaw A. et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 152, № 1. — P. 55–58.
193. Gunn A.J., Gunn T.R., de Haan H.H., Williams C.E., Gluckman P.D. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, № 2. — P. 248–256.
194. Gunn A.J., Hoehn T., Hansmann G. et al. Hypothermia: an evolving treatment for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 121. — P. 648–649.
195. Massaro A.N., Chang T., Kadom N. et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 161, № 3. — P. 434–440.

УНИВЕРСИТЕТСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Д.А. Журавский

*Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет,
Санкт-Петербург, Россия*

Журавский Дмитрий Александрович — сотрудник кафедры организации здравоохранения медицинского факультета СПбГУ.

Контактная информация: ФГОУ ВПО «СПбГУ», медицинский факультет, 21 линия В.О., 8а, Санкт-Петербург, Россия, 199106. E-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com (Журавский Д.А.)

Резюме

Медицинский факультет СПбГУ — один из самых молодых факультетов Университета, но он уже успел занять лидирующее место среди прочих медицинских ВУЗов города. В работе рассказывается про первый медицинский факультет в СПбГУ, существовавший в 20-е годы прошлого века, а также про создание современного факультета, описывается история особняка Адольфа Людвиговича Франка — первого со времени возрождения учреждения и до сих пор единственного здания медицинского факультета СПбГУ. Эта тема будет представлять интерес для студентов и сотрудников факультета, а также широкого круга слушателей, интересующихся историей Петербурга.

Ключевые слова: медицинский факультет, СПбГУ, особняк Франка.

UNIVERSITY MEDICAL EDUCATION: PAST AND PRESENT

D.A. Zhuravskiy

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine, 21 line of V.I., 8a, 199106. E-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com (Dmitry A. Zhuravskiy — employee of Health organization Departament Saint-Petersburg State University Medicine Faculty).

Abstract

The Modern Medical Faculty of St. Petersburg State University — one of the youngest faculties of the University, but it has already become a leader among other medical schools of the city. The medical education in the Saint-Petersburg State University has an old history. This report narrates about the first Faculty of Medicine, which was founded in 1920 and about establishment of the modern Faculty of Medicine. The report is partly devoted to Frank's mansion history that has been the first and the only building since the faculty revitalization.

Key words: Faculty of Medicine of Saint-Petersburg State University, Frank's mansion.

Статья поступила в редакцию 01.02.13, принята к печати 10.02.13.

Введение

Санкт-Петербург — красивейший город России, по праву считается ее культурной столицей. Санкт-Петербургский государственный университет

(СПбГУ) является научным центром города и одним из ведущих научно-образовательных центров страны.

СПбГУ — старейший Университет России. Он был создан 28 января (8 февраля по новому стилю)

1724 году по приказу Петра Великого вместе с Академией наук и академической гимназией. В 1999 году Указом президента Российской Федерации был установлен День российской науки с датой празднования 8 февраля.

Медицинский факультет СПбГУ — один из самых молодых факультетов Университета, но он уже успел занять лидирующее место среди прочих медицинских ВУЗов города. По статистическим данным ГУ-ВШЭ, медицинский факультет СПбГУ занимает второе место по России по уровню подготовки зачисленных абитуриентов (по результатам ЕГЭ), уступая лишь ФФМ МГУ им. Ломоносова.

Идея создать медицинский факультет родилась еще у Петра Великого при создании самого Университета [Указ Петра I от 28 января 1724 г.]. Прочитируем параграф 12 указа полностью: «Университет есть собрание ученых людей, которые наукам высоким, яко Теологии и Юриспруденции (Прав искусству), Медицине и Философии, сиречь до какого состояния оные ныне дошли, младых людей обучают». А также параграф 14: «В Университете, как уже упомянуто, четыре факультета имеются, а именно:

1. Теология, 2. Юриспруденция, 3. Медицина и 4. Философия...». Исторических сведений о начальном отрезке жизни Санкт-Петербургского университета не очень много, эти факты ждут своих исследователей.

С 1 января 1836 г. стараниями министра народного просвещения С.С. Уварова введен в действие новый Университетский устав, единый для всех русских университетов (утвержден 26 июля 1835 г.). Все университеты должны были состоять из трех факультетов: юридического, философского и медицинского. С одним исключением: в Санкт-Петербургском Императорском университете не было медицинского факультета. К 1918 году в Петрограде существовали, помимо Университета, еще два высших учебных заведения университетского типа. Это были Высшие женские (Бестужевские) курсы, созданные в 1878 г., и Психоневрологический институт, основанный в 1908 г. В.М. Бехтеревым. Они содержались на частные или общественные средства.

В состав Высших женских курсов (ВЖК) входили физико-математический, историко-филологический и юридический факультеты. В Психоневрологическом институте были открыты педагогический, юридический и медицинский факультеты. В 1916 г. эти факультеты были преобразованы в частный Петроградский университет при Психоневрологическом институте. А к 1918 году оба вуза были приняты на государственный бюджет.

И к началу 1918/19 учебного года в Петрограде существовали три государственных университета: 1-й ПГУ (собственно Петроградский университет), 2-й ПГУ (университет при Психоневрологическом институте) и 3-й ПГУ (бывшие ВЖК). В августе 1919-го года Наркомпрос (Министерство образования) принял решение: преобразовать университеты в Единый петроградский государственный университет. А факультетов стало всего два: физико-математический и факультет общественных наук (ФОН), в который объединили все гуманитарные и общественные специальности. Очень символично: один факультет естественнонаучный, другой гуманитарный. Можно сказать, что из них впоследствии вышли все нынешние факультеты, но медицинский факультет был потерян.[1]

В 1913 году Императорская Дума рассмотрела доклад «Об учреждении при Императорском С.-Петербургском университете медицинского факультета», в докладе приняли участие видные ученые В.М. Бехтерев, Н.С. Введенский, А.И. Гучков, А.С. Догель, Н.Я. Марр, И.П. Павлов и др.. Однако в связи с началом Первой Мировой Войны, открытие пришлось отложить. В октябре 1920 года коллегия Наркомпроса приняла постановление об использовании физико-математического факультета Петроградского университета для занятий студентов-медиков 1 курса, а в конце ноября был создан медицинский факультет [2]. Изучая «Адресно-справочную книгу» за 1922 год [1921], обнаруживается среди прочих факультетов и медицинский, с пометкой «Организационный комитет». Адрес: Университетская наб. 7–9 [3]. Интересно отметить, что председателем комитета и начальником кафедры анатомии был выдающийся анатом В.Н. Тонков. Профессором кафедры физиологии был Н.Е. Введенский. Профессором кафедры гистологии был А.С. Догель, а кафедры зоологии В.А. Догель. К сожалению, изучая «Адресно-справочную книгу» уже за следующий год [3], обнаруживается, что в состав Университета входят лишь два факультета: Факультет общественных наук и Физико-Математический, нет и упоминания медицинского факультета. В 1922 году медицинский факультет Университета отошел Военно-Медицинской академии [2]. Таким образом, можно сделать вывод, что власти города решила не создавать медицинский факультет, считая, что в городе достаточно учреждений данного профиля.

В современном виде медицинский факультет был создан лишь в 1994 году, когда на заседании Ученого совета СПбГУ в ноябре было принято решение о создании медицинского факультета,

была обсуждена и одобрена концепция развития факультета. Деканом-организатором стал академик РАН Юрий Викторович Наточин.

Бывший ректор Университета Людмила Алексеевна Вербицкая отметила, что полноценным университет стал только после того, как в нем появился медицинский факультет, т.к. именно он является необходимым атрибутом настоящего классического университета. «На протяжении всех шести лет обучения студенты будут получать тот эталон знаний, который возможен в нашей стране на сегодняшний день» (Л.А. Вербицкая)[4].

Первый набор студентов и открытие медицинского факультета состоялись 1 сентября 1995 года. Было зачислено 25 человек, конкурс составил 3 человека на место.

Изначально факультет создавался как центр подготовки исключительно научных кадров в медицине. На факультет поступали лишь лучшие претенденты, они вместе с преподавателями создавали облик нового факультета. Студенты учились у выдающихся ученых и после получения диплома, практически все связали себя с научной деятельностью, как в России, так и за рубежом.

Изначально факультет размещался в здании Исторического и Философского факультетов на Менделеевской линии, 5. Но уже в 1998 году факультет переехал на 21 линию, дом 8а, где располагается, и по сей день.[5]

История здания факультета

Не менее примечательна история особняка, который сегодня занимает медицинский факультет (фото 1, 2). Этот особняк относится к числу объектов культурного наследия федерального значения

«Дом Франка А.Л.» на основании Постановления Правительства РФ от 10.07.2001 г. № 527.

Среди владельцев участка, на котором сегодня располагается здание факультета, была и княжна Т.А. Юсупова, знаменитая меценатка и, возможно, на этом месте располагался дом для нуждающихся или сирот. И в 1896 году участки по 21 линии перешли *Северному стекольно-промышленному обществу*, открывшему здесь большую стекольную фабрику.[6] Первым директором фабрики стал *Макс Людвигович (Леонтьевич) Франк* — петербургский купец. В то время это было самое крупное в России стекольное предприятие. Здесь производили всевозможные виды зеркал, оконных стекол, а также мозаичных и живописных витражей. Поскольку декоративное остекление было очень популярно в Петербурге в конце XIX — начале XX в., дело процветало.[6]

Витражи Северного стекольного общества использованы в знаменитом Елисеевском магазине (Санкт-Петербург, Невский просп., д. 44). В 1900 году архитектор В.В. Шауб на территории фабрики построил особняк для соучредителя общества — *Адольфа Людвиговича Франка*. [7]

Главное место в убранстве интерьеров занимали витражи. Внутри все было устроено по принципу функциональной целесообразности. Зал (ныне актовый зал) слит со столовой (зал ученого совета), раскрытой во двор граненым остекленным выступом. В окно столовой был вмонтирован самый крупный и эффектный

витраж с пятью женскими фигурами, собирающими плоды под сверкающим солнцем (фото 3). Это произведение — точное повторение (возможно, авторское) работы австрийского художника Й. Голлера. [8].



Фото 1. Особняк А.Л. Франка 1906.



Фото 2. Особняк А.Л. Франка 2012.
Автор: Журавский Д.А.



Фото 3. Столовая. 1900
(Автор: Й. Голлер)[9].



Фото 4. Зал 1900 год [9].

В 1921 году особняк и фабричные корпуса были переданы организованному в 1920 году

Институту механической обработки полезных ископаемых — «Механобру». 24 мая 1995 года Советом ветеранов (Региональная общественная организация ветеранов войны и труда) Механобра в этом здании был организован музей полезных ископаемых, в котором была собрана крупная коллекция природных богатств нашей Родины. Музей просуществовал до 2009 года, в настоящее время экспонаты находятся на складе Механобра. Дальнейшая судьба музея на сегодняшний день не определена.

С 1998 г. и по настоящее время особняк занимает медицинский факультет СПбГУ.

К сожалению, ни один витраж не сохранился. Здание серьезно пострадало во время Великой Отечественной войны. Оно было восстановлено силами института Механобра. В 2007 году был сделан капитальный внутренний ремонт. Сегодня внутри особняка мало что напоминает о былой роскоши, от прежнего стиля остались лишь мраморная лестница, деревянные балки и, конечно, сама планировка (фото 4).

Деканы факультета

Деканом-организатором стал академик РАН, д.б.н., эксперт в области физиологии почки **Ю.В. Наточин** с 1994 по 2002 гг. Юрий Викторович разработал концепцию преподавания, создал кафедры, добился переезда мед факультета в отдельное помещение.

Сергей Викторович Петров, д.м.н., профессор, занимал должность с 2002–2009 гг. За время работы

сделал много модернизаций учебного плана, организовал ремонт особняка, учредил медицинский учебно-научный центр, где лечились и обследовались студенты и преподаватели Университета, за что был удостоен Государственной премии.

Петр Казимирович Яблонский возглавляет Санкт-Петербургский научно-практический Центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный хирург Городской многопрофильной больницы № 2, Главный хирург Санкт-Петербурга, Председатель секции торакальных хирургов Ассоциации хирургов Санкт-Петербурга, член Правления хирургического общества Пирогова, доктор медицинских наук, профессор. произвел первую в России успешную трансплантацию грудного отдела трахеи и изолированного легкого. Занимает должность декана с 2010 года по сей день.

С 2002 года медицинский факультет предлагает программу подготовки специалистов по направлению «Стоматология».

В 2010 году на базе медицинского факультета был организован факультет стоматологии и медицинских технологий. Деканом факультета стал **Юрий Александрович Щербук**, председатель Комитета по здравоохранению Администрации Петербурга.

Сегодня медицинский факультет, а также факультет стоматологии и медицинских технологий предлагают одни из лучших программ подготовки медицинских специалистов в нашей стране.

Одним из 5 приоритетных направлений образовательной и научной деятельности Университета является «Биомедицина и здоровье человека».

Литература

1. Весь Петербург. Адресная книга Санкт-Петербурга под редакцией П.О. Яблонского. Санкт-Петербург [1891–1914].
2. Ленинградский Университет за советские годы 1917–1947. Издательство ЛГУ, Ленинград, 1948.
3. Весь Петроград 1922–1927. Под редакцией А.И. Госсена и Я.В. Левшица [1921–1926].
4. Журнал СПбГУ, № 2 (3395) от 11.09.95 Издательство СПбГУ, Санкт-Петербург, 1995.
5. Весь Ленинград. Издание Организационного отдела Ленинградского Губисполкома [1924–1940]; Список абонентов ленинградской городской телефонной сети. Министерство связи СССР. [1965–1990]; Телефонный справочник Санкт-Петербург [1990–2005].
6. *Княжицкая Т.В.* Витражи в петербургском культовом зодчестве XIX — начала XX вв. СПб, Издательство СПбГУ, 2003.
7. *Юхнева Е.Д.* Петербургские доходные дома. Очерки из истории быта. Москва — СПб, Центрополиграф, 2007.
8. *Кириков Б.М.* Архитектура петербургского модерна. Особняки и доходные дома. СПб, Издательский дом Коло, 2010.