

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	4
СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЕ ДИСПАЗИИ	
<i>Прийма Н.Ф., Иванов Д.О., Петренко Ю.В.</i> Ультразвуковая диагностика дефектов мышечной части межжелудочковой перегородки (Толочинова-Роже)	5
<i>Волкова И.И., Лукиша Е.Б., Перекальская М.А., Останина Ю.О.</i> Частота и некоторые характеристики пролапса митрального клапана у лиц, направленных на ультразвуковое исследование сердца по клиническим показаниям	12
КАРДИОЛОГИЯ	
<i>Побединцева Ю.А., Кудлачев В.А., Баутин А.Е., Коконина Ю.А., Сабирова В.В., Комличенко Э.В., Ильин А.Б., Иванов Д.О.</i> Коррекция состояния системы гемостаза в периперационном периоде абдоминального родоразрешения у беременных с имплантированными механическими протезами клапанов сердца	16
ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ	
<i>Рязанов В.В., Иванов Д.О., Вихтинская И.А., Ипатов В.В., Савицкий А.Г., Васильев В.В.</i> Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии у беременных женщин с патологической плацентацией	21
<i>Овсянников Ф.А., Иванов Д.О., Савицкий А.Г.</i> Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика сифилиса у беременных	28
<i>Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Иванов Д.О., Милль К.В.</i> О миогенном механизме синхронизации и координации сокращений утеромыоцитов во время родовой схватки человека	33
<i>Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Петрова Н.А.</i> Показатели клинического анализа крови у новорожденных, заболевших неонатальным сепсисом	41
<i>Козлова Е.М., Иванов Д.О., Петренко Ю.В.</i> Острая почечная недостаточность у новорожденных	53
<i>Бараташвили Г.Г., Васильев В.Е., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Роцупкина И.А., Сидоркевич С.В., Пьянова И.В., Сентябрева М.С.</i> Аферзные методы второго поколения в терапии беременных с патологией, осложненной синдромом ЗВУР плода	70
<i>Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Прийма Н.Ф., Петренко Ю.В.</i> Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР)	76
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>Алексеева Ю.А., Гиришова Л.Л., Зарицкий А.Ю., Савицкий А.Г., Васильев В.Е., Мызникова И.В., Петренко Ю.В., Вагина Е.С., Иванов Д.О., Курзина Е.А.</i> Острый миелобластный лейкоз во время беременности	83



Третий номер бюллетеня, выпускаемого Федеральным Центром сердца, крови и эндокринологии затрагивает различные проблемы в области перинатологии, неонатологии и педиатрии. В статьях, представленных в номере рассматриваются важнейшие вопросы, отражающие сложные взаимоотношения в норме и при различных формах патологии, развивающейся на всех этапах беременности, развитии плода, новорожденного и ребенка. Сочетание оптимальных диагностических, лабораторных и клинических методов позволяет определить тактику лечения, прогнозирование и предупреждение осложнений при различных заболе-

ваниях. Первоочередность поставленных задач перед клиницистами определяет первичную и вторичную профилактику развития хронических заболеваний не только в детском возрасте, но и у взрослых. Авторы надеются, что результаты исследований, опубликованные в данном номере будут полезны широкому кругу читателей.

С уважением, член редколлегии журнала,
директор института перинатологии
и педиатрии ФБГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова,
Иванов Д.О.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ДЕФЕКТОВ МЫШЕЧНОЙ ЧАСТИ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (ТОЛОЧИНОВА-РОЖЕ)

Н.Ф. Прийма, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Н.Ф. Прийма – к.м.н., ст.н.с. лаборатории физиологии и патологии новорожденных; **Д.О. Иванов** – д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии; **Ю.В. Петренко** – к.м.н., заведующий Лаборатории физиологии и патологии новорожденных.

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

Резюме.

Проведено скрининговое обследование 1532 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно. Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) как изолированный первичный порок сердца выявлен у 42-х детей (2,7% от всех обследованных). У 40 детей (95,5%) дефект был единичным, у 2-х (4,5%) множественным. Локализация дефекта выявлена в следующих областях: 14 (33%) в апикальной, 18 (43%) базальной и 10 (24%) медиальных мышечных ДМЖП.

Ключевые слова: мышечный ДМЖП, дети, диагностика.

ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF DEFECTS OF A MUSCULAR PART OF AN INTERVENTRICULAR PARTITION (TOLOCHINOVA-ROGET)

N.F Pryyma², V. V. Popov¹, D.O Ivanov², E.A. Shahnova².

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical Academy.

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre

Corresponding author: Ivanov, Dmitry O., MD, director of the Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov Federal heart, blood and endocrinology centre.

E-mail: doivanov@yandex.ru.

Abstract.

A screening of 1532 children aged 1 month to 17 years inclusive. Ventricular septal defect (VSD) as an isolated primary heart disease was diagnosed in 42 **children** (2.7% of all surveyed). In 40 **children** (95.5%) was isolated defect, in 2 (4.5%) multiple. The localization of the defect found in the following areas: 14 (33%) in the apical, 18 (43%) of basal **and 10** (24%) of the medial muscular ventricular septal defect.

Key words: muscular ventricular septal defect, children, the diagnosis.

Статья поступила в редакцию 01.05.2012, принята к печати 10.05.2012.

Введение

Дефекты межжелудочковой перегородки являются самыми частыми врожденными пороками сердца. По данным различных авторов этот дефект выявляется у 9 – 25% детей родившихся с ВПС [1]. П.Ф.Толочин в 1872 г. впервые описал анатомию дефекта. В 1879 г. Французский терапевт Н.Л. Roger выделил дефект межжелудочковой перегородки как самостоятельную нозологическую единицу. Напомним, что эра хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки началась с первой успешной операции произведенной С. Lillehei в 1955 г. В нашей стране первым аналогичную операцию выполнил А.А.Вишневыский в 1957 г.

Оптимальная диагностика патологии сердечно-сосудистой системы в детской кардиологии складывается из трех основных этапов: пренатальная диагностика (женская консультация, учреждения родовспоможения), постнатальная диагностика (отделение патологии новорожденных, перинатальный центр, отделение детской кардиологии), отложенная диагностика (детские медицинские учреждения). УЗИ-диагностика в пренатальном периоде является первым из этапов диагностики ДМЖП. Согласно результатам отечественных и зарубежных центров пренатальной диагностики, точность УЗИ-диагностики изолированных ДМЖП обычно не превышает 20-30%. По данным М. Rustico и соавторов [2], среди не диагностированных ВПС у плода почти 73% приходится на ДМЖП. По данным мультицентрового анализа, осуществленного в 20 центрах 12 европейских стран, было установлено, что точность пренатальной диагностики изолированных ДМЖП в конце 90-х годов составила только 7% [3]. При сочетании с экстракардиальными аномалиями точность пренатальной диагностики ДМЖП значительно выше и составляет 40,2% [4]. Отечественными исследователями [5,6] было установлено, что в условиях центра пренатальной диагностики удается диагностировать только 28,3% ДМЖП. При исключении из анализа мелких, клинически незначимых дефектов, чувствительность пренатальной эхокардиографии в отношении этого вида сердечной аномалии возрастает до 85% [5]. Это связано с тем, что чаще всего мелкие мышечные дефекты расположены в различных плоскостях,

и в четырехкамерной позиции МЖП выглядит интактной. Кроме того, часть дефектов, диагностированных внутриутробно, закрывается к моменту рождения.

Закладка сердца появляется у эмбриона в конце 2-й недели развития из трубки (стадия трубчатого сердца), через которую кровь переходит одним сплошным потоком. На 28–30 день впервые обнаруживается мышечная межжелудочковая перегородка, полное разделение желудочков происходит на 36–38 день внутриутробного развития. Это позволяет пренатально диагностировать ДМЖП уже на скрининговом трансвагинальном УЗИ в период 11–14 недель. Такие исследования наиболее информативны при тяжелых пороках. [7, 8].

Механизм формирования ДМЖП не совсем ясен. Большинство [2, 4, 6] исследователей склоняется к тому, что в результате нарушений эмбриогенеза развивается дефицит мышечной части перегородки, которая в норме окружает перепончатую часть и срастается с ней. При этом дефицит мышечной ткани может образоваться в любом из трех отделов межжелудочковой перегородки. Некоторые авторы [6] считают, что перимембранозный дефект возникает из-за нарушенного слияния отделов сердца вследствие транзиторного нарушения кровообращения в развивающейся перегородке, а мышечные дефекты – следствие гибели клеток в перегородке. В связи с этим маленькие мышечные дефекты являются маркерами нераспознанного повреждающего фактора, возникшего во внутриутробном периоде. Мышечные дефекты межжелудочковой перегородки принято классифицировать по локализации в левом желудочке: 1) входной, или приточной части; 2) трабекулярной части; 3) выходного отдела, или путей оттока [11].

Согласно классификации, предложенной А.С. Шарыкиным [6] мышечные ДМЖП относятся к третьей категории врожденных пороков сердца. В эту категорию включены относительно простые, не угрожающие жизни ВПС (маленький ДМЖП, небольшой стеноз аортального отверстия или стеноз легочного ствола, изолированная декстракардия, двустворчатый аортальный клапан). В большинстве своем дети с этими ВПС подлежат диспансерному наблюдению, в редких случаях – плановой коррекции порока; прогноз для жизни благоприятный.

Клиническое и эхокардиографическое обследование, проведенное новорожденному ребенку в первые часы жизни позволяет определить тактику дальнейшего ведения пациента. Наиболее характерный и ранний симптом порока – систолический шум вдоль левого края грудины. Изолированный ДМЖП сопровождается громким, протяжным, резким и даже грубым систолическим шумом с эпицентром в третьем или четвертом межреберных пространствах вдоль левого края грудины. В зарубежной литературе этот шум называют шумом Роже (Roger), однако еще до Роже он был описан Кернером (Korner), поэтому справедливее было бы называть его шумом Кернера-Роже.

На эхокардиограмме, выполненной ребенку в первый день жизни, изображен дефект мышечной трабекулярной части межжелудочковой перегородки (отмечен стрелкой).

В неонатальном периоде шум может полностью отсутствовать в силу особенностей переходного кровообра-



Рис. 1.

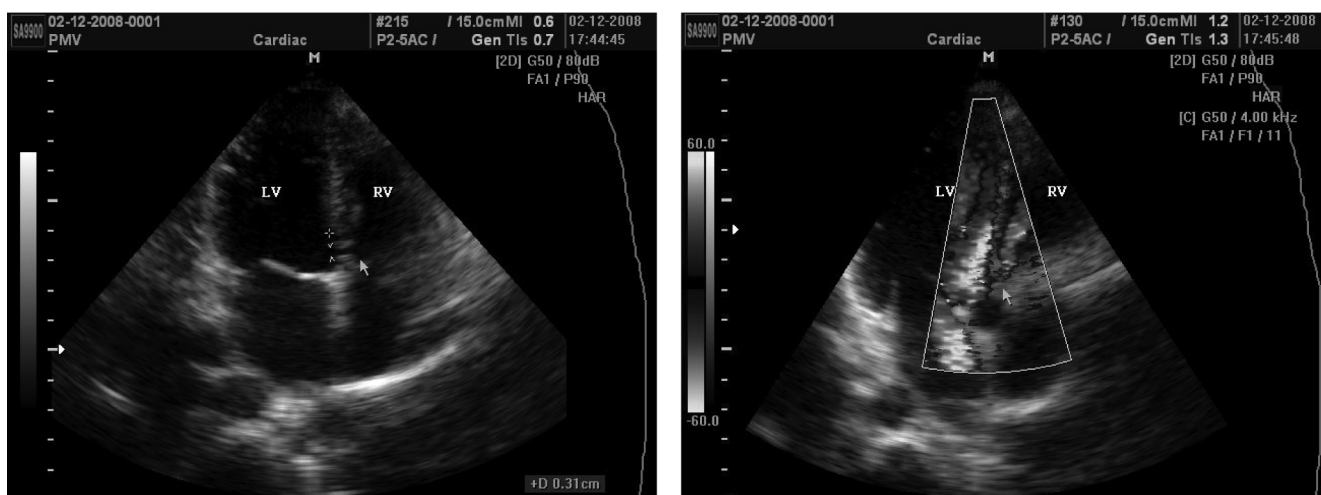


Рис. 2. На данных эхокардиограммах изображен дефект мышечной части межжелудочковой перегородки в проекции отточного отдела левого желудочка (на уровне базальных сегментов межжелудочковой перегородки). Сброс из левого желудочка в правый через дефект в данном случае происходит только в фазу диастолы (створки митрального клапана раскрыты). Миокард левого желудочка расслаблен. Во время систолического сокращения миокарда сброс через дефект прекращается

ращения. Это обусловлено постепенным расправлением и включением в вентиляцию легочной ткани. Постепенное снижение сосудистого сопротивления в бассейне малого круга кровообращения приводит к уменьшению давления в правых полостях сердца, в частности в правом желудочке, что ведет к увеличению объема шунтируемой крови через дефект межжелудочковой перегородки и появлению характерной аускультативной картины. Эхокардиографические данные в этот период, в связи с высокой резистентностью легочных сосудов и отсутствием сброса крови через дефект также могут быть неинформативны. Аускультативно, особенно у детей первого года жизни, провести точную дифференциальную диагностику между мембранозным и мышечным дефектами не представляется возможным.

По данным НИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН при проведении пренатальной и постнатальной ЭхоКГ, ангиографии, интраоперационно и при аутопсии выявлено, что 25% всех ВПС – это дефекты межжелудочковой перегородки. [1, 9]. Порок одинаково часто встречается у мальчиков и девочек. По данным различных зарубежных исследований [10, 11] мышечные ДМЖП составляют от 24% до 68% от всех ДМЖП. Спонтанное закрытие отмечено у 31% и 43% пациентов с мышечным ДМЖП [11, 12], однако точная вероятность данного события не определена. У 3% пациентов [4, 6] мышечные ДМЖП могут потребовать хирургического вмешательства. Несмотря на благоприятное течение мышечных ДМЖП, имеется риск бактериального эндокардита (1–2%) в связи с чем при дентальных и микрохирургических процедурах необходима антибиотикотерапия. [4].

Таким образом, под дефектом Толочинова-Роже понимают такую нозологическую форму порока, когда имеется небольшой дефект (менее 10.0мм) мм в мышечной части межжелудочковой перегородки, при этом:

1. Давление в малом круге кровообращения составляет 1/3 от системного.
2. Отношение легочного кровотока к системному находится в пределах 1.5:1.0

На основании вышесказанного можно сделать вывод о низкой, на данном этапе развития диагностики, эффективности как первого этапа (пренатальная диагностика), так и второго этапа (постнатальная диагностика). В случае мышечных дефектов перегородки на первое место выступает отложенная диагностика.

Проведя анализ скрининговых эхокардиографических исследований у детей первого года жизни с сердечными систолическими шумами, мы пришли к выводу, что у части обследованных шум был обусловлен мышечным дефектом межжелудочковой перегородки различной локализации. При изучении локализации дефекта мы руководствовались эхокардиографическим принципом деления межжелудочковой перегородки на апикальные, медиальные и базальные сегменты. Наибольшую сложность в дифференциальной диагностике ДМЖП небольших размеров представляли перимембранозные дефекты и дефекты базальных сегментов мышечной части межжелудочковой перегородки.

На рис. 2 изображен дефект мышечной части межжелудочковой перегородки в проекции отточного отдела левого желудочка (на уровне базальных сегментов межжелудочковой перегородки). Сброс из левого желудочка в правый через дефект в данном случае происходит только в фазу диастолы (створки митрального клапана раскрыты). Во время систолического сокращения миокарда сброс через дефект прекращается.

Цель исследования оценить локализацию и размеры дефекта мышечной части межжелудочковой перегородки при скрининговом эхокардиографическом исследовании.

Материалы и методы

Обследовано 1532 ребенка в возрасте от 1 месяца 17 лет (средний возраст $9 \pm 3,4$ лет). Исследование проводилось по традиционной методике с использованием ультразвукового сканера «SA-9900».

Полученные результаты.

Впервые мышечный дефект межжелудочковой перегородки обнаружен у 42 больных в возрасте от 1 месяца

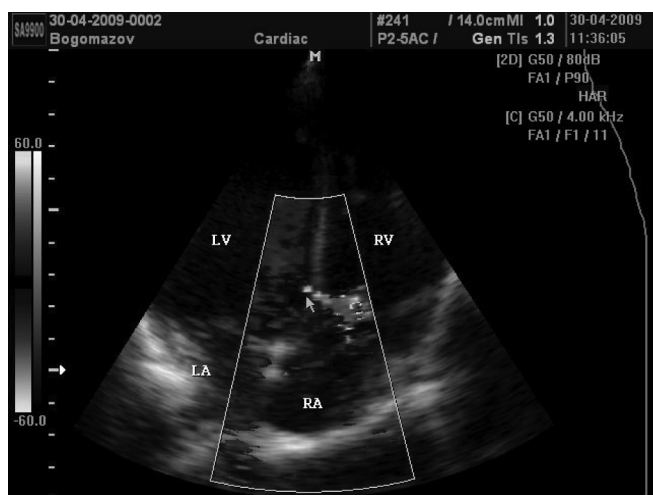


Рис.3. На данной эхокардиограмме выполненной из апикальной четырехкамерной позиции визуализируется дефект мышечной части межжелудочковой перегородки с лево-правым сбросом на уровне базальных сегментов

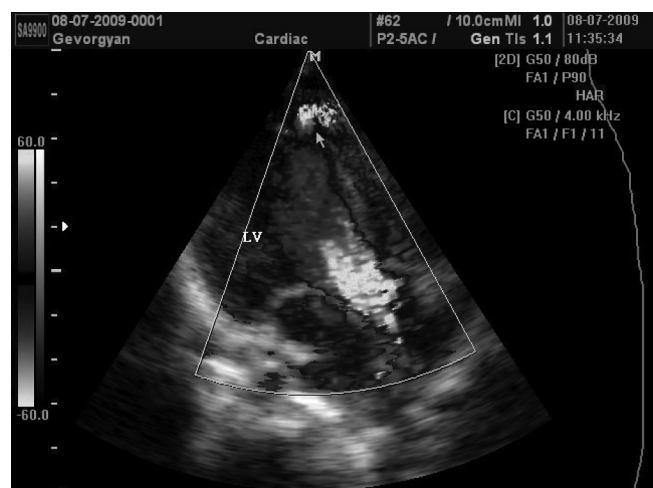
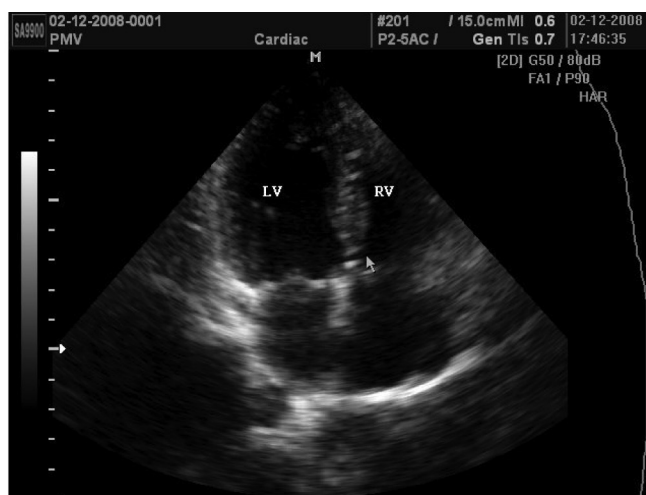


Рис. 4. На данной эхокардиограмме выполненной из апикальной четырехкамерной позиции визуализируется дефект мышечной части межжелудочковой перегородки с лево-правым сбросом на уровне апикальных сегментов

до 17 лет включительно (средний возраст $9 \pm 3,4$ лет). У 40 дефект был единичным, а в 2 случаях множественным. У двух обследованных детей, единичный мышечный дефект межжелудочковой перегородки сочетался с вторичным дефектом межпредсердной перегородки и одного ребенка с открытым артериальным протоком.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в **табл. 1**.

Локализация дефекта распределилась следующим образом:

- На уровне апикальных сегментов межжелудочковой перегородки у 14 (33%)
- На уровне медиальных сегментов межжелудочковой перегородки у 10 (24%)
- На уровне базальных сегментов межжелудочковой перегородки у 18 (43%)

Средний размер дефектов составил $1,5 \pm 0,35$ мм, причем для 26 дефектов диаметром от 1,0 до 1,4 мм средний размер составил $1,1 \pm 0,1$ мм; для 11 дефектов диаметром от 1,5 до 1,9 мм средний размер дефекта составил $1,6 \pm 0,13$ мм; для 5 дефектов размер составил 2,0 мм.

На эхокардиограмме выполненной из апикальной четырехкамерной позиции визуализируется дефект мышечной части межжелудочковой перегородки с лево-правым сбросом на уровне апикальных сегментов.

В процессе динамического наблюдения обследованы 5 детей от 1 мес. до 2 лет, с разной локализацией дефекта. Во всех случаях имелась тенденция к уменьшению размеров дефекта с возрастом, у одного пациента дефект закрылся. (см. Диаграмма 1 пациент Н).

Сопоставление размера дефекта в зависимости от локализации представлено в **табл. 2**.

Таблица 1

Возраст / пол	Всего	Мужской пол	Женский пол
1мес- 11мес 29 дней	19	12	7
1 год – 2года 12мес	6	3	3
3 года – 9лет 12 мес	5	3	2
10 лет – 15 лет 12 мес	8	5	3
16 лет – 17 лет 12 мес	2	1	1
18 лет и старше	2	1	1
Итого	42	25	17

Дефект впервые выявлен преимущественно у мальчиков 59,5%. Частота выявления дефекта зависит от возраста обследованных пациентов. У 45% детей порок впервые верифицирован в возрасте до окончания первого года жизни. Вероятно это связано с тем, что дефект закрывается спонтанно в течении жизни.

динамика наблюдения

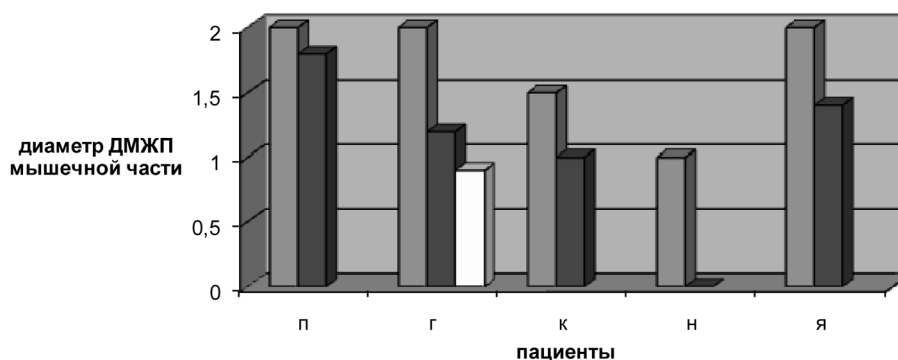


Диаграмма 1. Данные наблюдения за пациентами с ДМЖП в динамике

Таблица 2.

Локализация и размер дефекта

	Апикальные отделы	Медиальные отделы	Базальные отделы
До 0,9 мм	—	—	—
1,0–1,4 мм	8	5	12
1,5–1,9 мм	3	4	4
2,0 и больше	3	1	2
Итого	14	10	18

Апикальные, Медиальные, Базальные – сегменты мышечной части межжелудочковой перегородки.

При проведении обследования выявлены дефекты в различных сегментах мышечной части преимущественно до 1,5 мм.

Наибольшая частота локализации дефектов определена в базальных отделах (42%) межжелудочковой перегородки. Минимальный размер дефекта – менее 1,4 мм выявлен суммарно (80%) в апикальных и базальных отделах межжелудочковой перегородки. С увеличением размеров дефекта снижается частота их распространения.

Основные эхокардиографические показатели размеров правых и левых полостей и гемодинамики у детей с мышечным ДМЖП представлены в табл. 3 и 4.

Полученные результаты соответствуют возрастным нормативам, изменений размеров полостей не выявлено.

Данные представленные в таблице соответствуют возрастным нормативам. Таким образом, отчетливых гемодинамических нарушений у детей с мышечным типом ДМЖП не выявлено.

Выводы

1. Дефекты мышечной части межжелудочковой перегородки у детей выявляются на уровне базальных, медиальных и апикальных сегментов межжелудочковой перегородки в соотношении 2,1:1:1,4.

2. Средний диаметр дефектов мышечной части межжелудочковой перегородки у детей составил $1,5 \pm 0,35$ мм.

3. Дефекты мышечной части межжелудочковой перегородки могут сочетаться с другими ВПС: дефектами межпредсердной перегородки и открытым артериальным протоком.

Таблица 3.1

Данные основных эхокардиографических показателей у детей с ДМЖП до 2 лет

мм	1 мес (n = 5)	2 мес (n = 5)	3 мес (n = 4)	6–11 мес (n = 5)	1–1год 11 мес (n = 5)
ПП передне-задний,	16,0 ± 2,09	15,0 ± 0,64	16,12 ± 1,13	19,4 ± 1,2	18,2 ± 1,72
ПП верхне-нижний,	17,0 ± 2,09	18,0 ± 1,22	19,5 ± 3,2	23,0 ± 1,09	22,8 ± 2,71
КДРПЖ	9,3 ± 0,6	9,85 ± 1,36	10,12 ± 1,02	11,4 ± 0,48	12,6 ± 1,49
ЛА	8,0 ± 0,54	8,58 ± 0,78	8,67 ± 0,20	9,5 ± 0,63	10,4 ± 1,82
Диаметр АО	12,66 ± 2,05	14,0 ± 0,55	13,75 ± 1,03	15,6 ± 0,8	15,6 ± 2,15
Раскр АО	7,76 ± 0,88	9,5 ± 0,94	9,1 ± 0,83	10,22 ± 0,66	10,4 ± 1,62
ЛП попер	15,2 ± 0,97	15,8 ± 1,4	19,25 ± 1,92	20,6 ± 1,62	17,8 ± 1,4
Переднее-задний,					
ЛПдл	19,4 ± 2,41	18,2 ± 1,66	22,5 ± 2,29	23,8 ± 1,6	21,4 ± 1,49
Верхне-нижний, мм					
КДРЛЖ,	19,2 ± 2,56	20,4 ± 1,36	22,75 ± 1,08	26,8 ± 2,78	25,6 ± 2,65
КСРЛЖ,	12,0 ± 1,09	13,4 ± 1,01	14,75 ± 0,82	16,0 ± 1,78	15,6 ± 2,33
ТМЖП,	3,96 ± 0,28	4,08 ± 0,53	4,35 ± 0,30	4,8 ± 0,16	4,8 ± 0,34
ТЗСТ ЛЖ,	3,9 ± 0,37	4,1 ± 0,58	4,4 ± 0,28	4,8 ± 0,16	4,84 ± 0,39
ЧСС в 1 минуту	160,0 ± 17,8	142 ± 17,43	138,75 ± 22,06	126,6 ± 13,49	131 ± 34,66

ПП – правое предсердие; АО – аорта; ЛП – левое предсердие; КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДРПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖ – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСТ ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 3.2

Данные основных эхокардиографических показателей у детей с ДМЖП старше 2 лет

мм	2–6 лет (n = 4)	7–10 лет (n = 3)	11–14 (n = 5)	15–17 (n = 6)	18 и старше (n = 3)
ПП передне-задний,	26 ± 4,74	25,66 ± 3,29	30,8 ± 4,87	32,33 ± 3,19	33 ± 2,44
ПП верхне-нижний,	29,75 ± 5,4	30,66 ± 4,02	36,8 ± 4,11	37,66 ± 2,92	38,66 ± 1,6
КДРПЖ	16,25 ± 4,43	16,33 ± 2,62	22,0 ± 3,4	21,33 ± 2,13	21,33 ± 1,24
ЛА	14,5 ± 3,2	15,0 ± 2,16	18,0 ± 2	18,83 ± 0,9	21,0 ± 0
Диаметр АО	22,75 ± 5,11	23,0 ± 1,0	28,0 ± 3,4	28,0 ± 1,82	34,66 ± 1,88
Раскр АО	13,75 ± 3,03	13,53 ± 2,56	18,4 ± 2,41	19,16 ± 1,95	21,66 ± 1,69
ЛП попер	26,66 ± 3,34	30,6 ± 3,72	33,66 ± 2,4	35,66 ± 2,4	35,33 ± 3,38
Переднее-задний,					
ЛПдл	30,5 ± 6,57	32,66 ± 2,49	30,4 ± 13,59	43,16 ± 4,13	48,0 ± 4,54
Верхне-нижний, мм					
КДРЛЖ,	35,25 ± 9,25	38,66 ± 4,71	41,6 ± 6,46	47,0 ± 5,74	50,0 ± 1,63
КСРЛЖ,	24,0 ± 4,94	24,0 ± 3,74	26,0 ± 3,84	29,8 ± 3,71	32,33 ± 2,05
ТМЖП,	7,17 ± 2,14	6,83 ± 0,62	7,32 ± 0,89	8,25 ± 0,75	9,53 ± 1,14
ТЗСТ ЛЖ,	7,17 ± 2,14	6,7 ± 0,80	7,44 ± 0,95	8,28 ± 0,75	9,36 ± 0,93
ЧСС в 1 минуту	80,75 ± 14,5	68,0 ± 3,0	75,8 ± 13,27	76,33 ± 7,6	69,33 ± 4,49

ПП – правое предсердие; АО – аорта; ЛП – левое предсердие; КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДРПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖ – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСТ ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 4.1

Внутрисердечная гемодинамика по данным ЭхоКГ у детей с ДМЖП до 2 лет

	1 мес (n = 5)	2мес (n = 5)	3 мес (n = 4)	6–11 мес (n = 5)	1–1год11мес (n = 5)
ФУ %	35,8 ± 3,76	32,6 ± 1,2	34 ± 2,34	39,2 ± 2,13	39 ± 3,16
ФВ %	68,4 ± 4,17	64,6 ± 1,2	65,7 ± 3,11	71,8 ± 3,12	71,2 ± 4,0
УО, мл	8,62 ± 3,09	9,06 ± 1,62	11,5 ± 1,8	19,6 ± 4,4	17 ± 3,3
МО, л	1,3 ± 0,47	1,26 ± 0,38	1,55 ± 0,33	2,38 ± 0,38	2,13 ± 0,16
VMK, см/с	87,5 ± 18,87	90,8 ± 6,04	95 ± 3,53	101 ± 10,19	96,66 ± 4,71
VTК, см/с	64,0 ± 8,0	64,0 ± 4,89	62,5 ± 4,33	67,0 ± 4,0	69,6 ± 9,3
VAo, см/с	92,0 ± 4,0	96,0 ± 8,0	102,5 ± 10,89	100,0 ± 6,32	90,0 ± 10,95
VЛА см/с	92,0 ± 11,66	81 ± 16,24	101,25 ± 23,01	87,0 ± 10,77	84,0 ± 3,74
ЧСС в 1 минуту	160,0 ± 17,8	142 ± 17,43	138,75 ± 22,06	126,6 ± 13,49	131 ± 34,66

ЧСС – частота сердечных сокращений; ФУ- фракция укорочения; ФВ – фракция выброса; МО – минутный объем; УО – ударный объем; VMK – скорость трансмитрального потока (см/с), VTК– скорость транстрикуспидального потока (см/с), VAo – скорость трансаортального потока (см/с), VЛА– скорость потока в легочной артерии (см/с).

Таблица 4.2

Внутрисердечная гемодинамика по данным ЭхоКГ у детей с ДМЖП старше 2 лет.

	2–6 лет (n = 4)	7–10 лет (n = 3)	11–14 (n = 5)	15–17 (n = 6)	18 и старше (n = 3)
ФУ %	34,75 ± 2,68	36,3 ± 3,09	36,4 ± 2,41	35,4 ± 3,04	35,3 ± 1,69
ФВ %	65 ± 3,93	66,3 ± 4,4	66,8 ± 3,05	64,8 ± 3,9	64,3 ± 2,49
УО, мл	38 ± 15,8	44 ± 10,9	54,6 ± 17,28	68,5 ± 18,87	78 ± 3,2
МО, л	2,85 ± 0,63	3,45 ± 0,05	4,0 ± 1,32	5,11 ± 1,29	5,36 ± 0,20
VMK, см/с	96,0 ± 5,65	104 ± 22,75	69,4 ± 6,43	88,75 ± 23,55	73,33 ± 10,62
VTК, см/с	62,5 ± 4,33	56,66 ± 4,71	60,0 ± 3,81	62,5 ± 3,81	56,6 ± 4,71
VAo, см/с	100 ± 0	96,0 ± 2,94	82,0 ± 13,63	95,0 ± 9,57	90,0 ± 0
VЛА см/с	75,0 ± 5	70,0 ± 0	69 ± 4,89	84,5 ± 18,01	66,66 ± 4,71
ЧСС в 1 минуту	80,75 ± 14,5	68,0 ± 3,0	75,8 ± 13,27	76,33 ± 7,6	69,33 ± 4,49

ЧСС – частота сердечных сокращений; ФУ- фракция укорочения; ФВ – фракция выброса; МО – минутный объем; УО – ударный объем; VMK – скорость трансмитрального потока (см/с), VTК– скорость транстрикуспидального потока (см/с), VAo – скорость трансаортального потока (см/с), VЛА– скорость потока в легочной артерии (см/с).

ЛИТЕРАТУРА

1. Rustico M.A., Benettoni A., D Ottavio G. et al Fetal heart screening in low-risk pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 6, № 5. – P. 313–319.
2. Garne E., Stoll C., Clementi M. and EUROSCAN Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease by ultrasound: experience from 20 European registries // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 17, № 5. – P. 386–391.
3. Stoll C., Garne E., Clementi M. and EUROSCAN Group. Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart disease by fetal ultrasonographic examination in Europe // *Prenat. Diagn.* 2001. – Vol. 21, № 4. – P. 243–252.
4. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. – 2 изд, перер. – М.: Реал Тайм, 2009. – 384 с.
5. Lindsey Allan Antenatal diagnosis of heart disease // *Heart* (2000). – Vol. 83. – P. 367–370.
6. Thangaroopan M. et al. Assessment after fetal echocardiography in the offspring of women with congenital heart disease: A Prospective Study. *Pediatrics*. 2008. – Vol. 121. – P. 660–665.
8. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. – 2 изд. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 384 с.
9. Glen, J. Burns, P. Bloomfield Prevalence and development of additional cardiac abnormalities in 1448 patient with congenital ventricular septal defects // *Heart* (2004). – Vol. 90. – P. – 1321–1325.
10. Ashok V. Mehta, Balasubrahmanyam Cidambaram Ventricular septal defect in the first year of live // *The American Journal of Cardiology* (1992). – Vol. 70. – P. 364–366.
10. Dickinson D.F., Arnold R, Wilkinson J.L. Ventricular septal defect in children born in Liverpool 1960 to 1969. Evalution of natural course and surgical implication in an unselected population // *British Heart Journal* (1981). – Vol. 46. – P. 47–54.
11. Бокерия Л.А., Беспалова Е.Д., Питримова О.А. Влияние пренатальной диагностики врожденных пороков сердца на акушерскую тактику и постнатальный прогноз // *Вопросы практической педиатрии* . – 2008. – Т. 3, 5.
12. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина, 1989. – С. 114–119.

ЧАСТОТА И НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ЛИЦ, НАПРАВЛЕННЫХ НА УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

Волкова И.И., Лукша Е.Б., Перекальская М.А., Останина Ю.О.

ГБУЗ НСО ГНОКДЦ, г. Новосибирск, Россия

НГМУ, г. Новосибирск, Россия

Волкова И.И. – к.м.н., заведующий научно-организационным отделом ФГБУ «ННИИПК имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России; **Лукша Е.Б.** – к.м.н., заведующий отделением кардиологических и сосудистых методов исследования ГБУЗ НСО ГНОКДЦ; **Перекальская М.А.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России; **Останина Ю.О.** – аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Новосибирск, ул. Речкуновская 15., 630055. E-mail: mail@meshalkin.ru (Волкова Ирина Ивановна).

Резюме.

Пролапс митрального клапана (ПМК) – распространенное состояние, в основе которого лежат разнообразные механизмы. Основными для диагностики ПМК признаны ультразвуковые критерии, однако, несмотря на широкое внедрение эхокардиографии, частота ПМК и его особенности у отдельных групп населения остается изученной недостаточно. В ходе проведения данного исследования изучался ПМК у 74255 мужчин и женщин, направленных на ультразвуковое исследование сердца по клиническим показаниям. ПМК (по критерию пролабирования створок ≥ 3 мм) был диагностирован у 7949 человек, что составило 10,7% от всех обследованных. У мужчин ПМК встретился в целом чаще, чем у женщин, причем ПМК 3 степени почти в 2 раза чаще. Во всех возрастных группах преобладала 1 степень ПМК, встретившаяся у двух третей пациентов, 2 степень выявлена у трети, 3 степень – у менее 1%. Выявлены нарастание частоты 2 степени ПМК с одновременным уменьшением частоты 1 степени в старших возрастных группах и относительное увеличение частоты 3 степени ПМК в группе лиц в возрасте 15–17 лет.

Ключевые слова: митральный клапан, пролапс, частота, толщина створок, эхокардиоскопия.

THE INCIDENCE AND SOME CHARACTERISTICS OF MITRAL VALVE PROLAPSE IN PERSONS REFERRED FOR ULTRASOUND EXAMINATION OF THE HEART AS CLINICALLY INDICATED.

*Volkova I.I. *, Luksha E.B. **, Perekalskaya M.A. ***, Ostanina J.O. ****

** Federal state-financed Institution «Academician EN Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology» of the Ministry of Public Health and Social Development, Russian Federation*

*** State-financed Institution of Public Health «State Novosibirsk Regional Clinical Diagnostic Center», Novosibirsk*

**** Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk*

Volkova Irina Ivanovna, Head of science organization department, Meshalkin State Research Institute of Circulatory Pathology, Novosibirsk. **Luksha Elena Borisovna**, Head of functional diagnostics and ultrasound department, State Novosibirsk Regional Clinical Diagnostic Center, Novosibirsk. **Perekalskaya Maria Alexandrovna**, MD, Head of department of internal medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk. **Ostanina Julia Olegovna** – postgraduate of department of internal medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk.

Corresponding author: Meshalkin State Research Institute of Circulatory Pathology, Russia, 630055, Novosibirsk, 15 Rechkunovskaya St. Tel.: 8-913-926-7703. E-mail: mail@meshalkin.ru (Volkova Irina Ivanovna).

Abstract.

Mitral valve prolapse (MVP) is a common condition, based on a variety of mechanisms. The main diagnostic criteria of MPV are ultrasound criteria, but, despite the widespread introduction of echocardiography, the frequency of MPV and its

features in individual groups is not investigated enough. In this study echocardiography was performed in 74 255 men and women, all of them underwent echocardiography for clinical reasons. MPV (deflection of the leaf ≥ 3 mm) was diagnosed in 7949 persons, accounting for 10.7% of all patients. The echocardiographic prevalence MVP in men was higher than in women, and prevalence of MVP of 3 degree by almost 2 times higher in men than in women. Two-thirds of patients had diagnosed with MPV of 1-st degree, one-third – of 2-nd degree, and less than 1% – of 3-nd degree. We found an increase in the frequency of MVP of 2-nd degree with a simultaneous decrease of MVP of 1-st degree in the older age groups, as well as the relative increase in the frequency of MVP of 3-d degree in a group of persons aged 15-17 years.

Key words: mitral valve prolapse, the frequency, the thickness of the valves, echocardiography.

Статья поступила в редакцию 02.05.2012, принята к печати 16.05.2012.

Введение

Одним из первых сообщений о пролапсе митрального клапана (ПМК), является работа J. Barlow с коллегами [1], которые описали связь внутрисистолических щелчков с тугим натяжением предварительно расслабленных хорд при провисании створки митрального клапана (МК) в полость левого предсердия во время систолы левого желудочка. Данное явление в литературе обозначалось как «синдром щелчка», «синдром хлопающего клапана», «синдром щелчка и шума», «синдром аневризматического прогибания митрального клапана», «синдром Barlow» и др. Термин «пролапс митрального клапана» впервые предложен J. Crileу в 1966 [цит. по 2, 3]. При изучении ПМК выяснилось, что он встречается при целом ряде состояний, таких, как синдромы Марфана и Элерса-Данло, гипертрофическая кардиомиопатия, дисфункция папиллярных мышц различной этиологии, инфекционный эндокардит, некоторые ревматические заболевания, травма грудной клетки, инфаркт миокарда [2, 4]. В ряде случаев имеются показания к хирургической коррекции нарушений гемодинамики [5].

Известен ряд механизмов формирования ПМК. Это морфологические микроаномалии строения митрального клапанного аппарата, приводящие к феномену пролабирования створок с развитием митральной регургитации, к которым относят эктопическое крепление или нарушенное распределение сухожильных нитей, изменение конфигурации и положения сосочковых мышц, удлинение сухожильных нитей; увеличение (избыточность) створок [6, 7]. При развитии ишемической болезни сердца изменения нормального сокращения ЛЖ могут приводить к возникновению феномена ПМК с нарушениями внутрисердечной гемодинамики и развитием митральной недостаточности различной степени выраженности. Еще одним механизмом развития ПМК может быть клапанно-желудочковая диспропорция – МК является слишком большим для желудочка или, напротив, желудочек – слишком маленьким для клапана. Такой вариант развития ПМК наблюдается при врожденных пороках, сопровождающихся «недогрузкой» левых отделов сердца, таких, как аномалия Эбштейна, атриовентрикулярная коммуникация, дефект межпредсердной перегородки, аномальный дренаж легочных вен и др. [8].

В связи с внедрением в диагностику заболеваний сердца эхокардиографии (ЭХОКГ) основными критериями ПМК признаны эхокардиографические. Однако, несмотря на широкое внедрение ЭХОКГ, частота ПМК и его

особенности у отдельных групп населения изучены все еще недостаточно.

Цель исследования – определить частоту и особенности ПМК у мужчин и женщин различных возрастных групп, направленных на ультразвуковое исследование сердца.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе отдела функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр» (ГНОКДЦ) в течение 2005-2009 г. г. в условиях текущего амбулаторного ультразвукового приема. Пациенты направлялись на исследование врачами амбулаторно-поликлинических учреждений города и области по клиническим показаниям (для уточнения причин обнаруженных аускультативных и/или электрокардиографических изменений). Всего методом ЭХОКГ обследовано 74 255 пациентов, в возрасте от 1 до 68 лет, 34 083 мужчин и 40 172 женщин.

ЭХОКГ проводились по стандартной методике: М-режим, В-режим, доплерографические режимы – CW, PW, ЦДК с использованием ультразвуковых аппаратов среднего класса [«G-50» и «Sonoline Versa Plus» фирмы «Siemens», «SonoAse 8000» фирмы «Medison», «VIVID 3» фирмы «GE»].

Вопрос определения степени выбухания створок для регистрации ПМК до настоящего времени окончательно не решен. Так, в рекомендациях АСС/АНА (2006) [9] под ПМК понимается выбухание одной и/или обеих створок МК в полость левого предсердия на 2 мм и более над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной проекции с миксоматозной дегенерацией створок или без нее, с митральной регургитацией или без нее, выбухание одной и/или обеих створок за линию коаптации (проекцию митрального отверстия) в парастернальной проекции длинной оси левого желудочка или проекции 4 камер с верхушки на 2 и более мм при исследовании в В-режиме. Согласно рекомендациям Российских исследователей, ультразвуковым критерием ПМК считается пролабирование створок на 2 мм и более [10]. Определение степени ПМК, использованное в данной работе, проводилось в В-режиме по выбуханию одной или обеих створок за линию фиброзного кольца митрального клапана: 1 степень – от 3 до 5,9 мм; 2 степень – от 6 до 9 мм; 3 степень – более 9 мм [11, 12].

Для оценки степени митральной недостаточности использовали различные режимы доплерографии –

Таблица 1

Распределение пациентов с ПМК в зависимости от его степени по годам.

ПМК	2005 г. n (%)	2006 г. n (%)	2007 г. n (%)	2008 г. n (%)	2009 г. n (%)	2005–2009 гг. n (%)
1 степени	898 (59,7)	1005 (62,5)	983 (61,2)	1102 (70,6)	1145 (68,6)	5133 (64,6)
2 степени	599 (39,8)	591 (36,7)	603 (37,5)	451 (28,9)	515 (30,9)	2759 (34,7)
3 степени	7 (0,5)	12 (0,8)	21 (1,3)	8 (0,5)	9 (0,5)	57 (0,7)
Всего	1504 (100)	1608 (100)	1607 (100)	1561 (100)	1669 (100)	7949 (100)

в режимах ЦДК и РВ определяли глубину проникновения струи митральной регургитации в левое предсердие, в режиме CW – плотность потока митральной регургитации [13]. Камеры сердца оценивали согласно рекомендациям АСС/АНА (2005) [14].

Результаты исследования

Всего ПМК был диагностирован у 7949 человек, что составило 10,7% от всех обследованных. Распределение пациентов по годам обследования и в зависимости от степени ПМК представлено в табл. 1.

Распределение пациентов по полу было следующим (табл. 2): мужчин было 4246 (12,5% от числа всех обследованных мужчин), женщин – 3703 (9,2% от числа всех обследованных женщин) ($p < 0,001$), таким образом, ПМК чаще выявлен у мужчин. Среди них ПМК 1 степени был зарегистрирован в 2812 случаях (66,2%), 2 степени – в 1397 (32,9%) случаях, 3 степени – в 37 (0,9%) случаях. У женщин ПМК 1 степени был выявлен в 2321 (62,7%) случае, 2 степени – в 1362 (36,8%) случаях, 3 степени – в

20 (0,5%) случаях. ПМК 3 степени достоверно ($p < 0,001$) чаще встретился у мужчин по сравнению с женщинами.

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на четыре возрастных группы (табл. 3): I группа – от 1 года до 14 лет включительно (1389 пациентов, 17,5%), II группа – от 15 до 17 лет включительно (1530 пациентов, 19,2%), III группа – от 18 до 59 лет включительно (4746 пациентов, 59,7%) и IV группа – 60 лет и старше (284 пациента, 3,6%). Из таблицы видно, что в возрасте старше 60 лет происходит «перераспределение» пациентов между 1 и 2 степенью пролапса – увеличивается относительное количество пациентов со 2 степенью и уменьшается – с 1 степенью.

Толщина передней створки (ПСМК) и задней створки (ЗСМК) составила (табл. 4): при ПМК 1 степени ПСМК – $3,41 \pm 0,13$ мм, ЗСМК – $3,23 \pm 0,11$ мм; при ПМК 2 степени ПСМК – $3,70 \pm 0,11$ мм, ЗСМК – $3,42 \pm 0,12$ мм; при ПМК 3 степени ПСМК – $4,11 \pm 0,17$ мм, ЗСМК – $4,24 \pm 0,14$ мм. Таким образом, отмечена тенденция к большей толщине ПСМК по сравнению с ЗСМК при 1 и 2 степенях пролапса, и обратная тенденция – при 3.

Таблица 2

Распределение пациентов по степени ПМК

ПМК	1 степени n (%)	2 степени n (%)	3 степени n (%)
мужчины (n = 4246)	2812 (66,2)	1397 (32,9) *	37 (0,9)
женщины (n = 3703)	2321 (62,7)	1362 (36,8) *	20 (0,5)
в целом (n = 7949)	5133 (64,6)	2759 (34,7)	57 (0,7)

* $p < 0,001$.

Таблица 3

Распределение пациентов с различной степенью ПМК по возрасту.

ПМК	1-14 лет n (%)	15-17 лет n (%)	18-59 лет n (%)	≥ 60 лет n (%)
1 степени	891 (64,1)	990 (64,7)	3118 (65,7)	143 (50,4)
2 степени	489 (35,2)	521 (34,1)	1601 (33,7)	139 (48,9)
3 степени	9 (0,7)	19 (1,2)	27 (0,6)	2 (0,7)
Всего	1389 (100)	1530 (100)	4746 (100)	284 (100)

Таблица 4

Толщина створок митрального клапана в зависимости от степени пролабирования

Степени ПМК	Толщина створок (мм)	
	ПСМК	ЗСМК
1	3,41 ± 0,13	3,23 ± 0,11
2	3,70 ± 0,11	3,42 ± 0,12
3	4,11 ± 0,17	4,24 ± 0,14

Обсуждение

При обследовании 74255 пациентов, направленных на ЭхоКС по клиническим показаниям, эхокардиографический феномен ПМК был выявлен в 7949 случаях, что составило 10,7% от всех осмотренных пациентов и значительно больше, чем показатель 0,6%, полученный на сходной группе пациентов Herper A.D et al. [15]. Таким образом, ситуация с разнородностью данных о частоте ПМК среди пациентов, направленных на ЭхоКС по клиническим показаниям, аналогична таковой с популяционным разбросом его частоты, которая варьирует от 2,4% по данным Фремингхемского исследования [16] до 9,6% по данным Э.В. Земцовского [7], обследовавшего лиц молодого возраста. Если в популяции ПМК встречается чаще у женщин [16], то среди обследованных нами пациентов – у мужчин, что подтверждает данные Herper A.D et al. [15], обнаруживших его почти в 2 раза чаще у мужчин, направленных на ЭхоКС по сравнению с женщинами.

ПМК присутствует во всех возрастных группах, при этом во всех из них, за исключением лиц старше 60 лет, две трети случаев приходится на ПМК 1 степени, треть – на ПМК 2 степени, и лишь менее 1% – на ПМК 3 степени. В группе старше 60 лет также отмечено нарастание относительного количества лиц с ПМК 2 степени при уменьшении количества лиц с ПМК 1 степени, что можно объяснить вероятным присоединением дегенеративной патологии, усугубляющей изменения сердца, аппарата митрального клапана и степень пролабирования его створок. Обратила на себя внимание несколько более высокая в сравнении с остальными группами доля пациентов с ПМК 3 степени (1,2%) у подростков (возраст 15-17 лет), что, возможно, связано с интенсивным ростом тела у некоторых из них и возникшим изменением положения сердца в грудной клетке. Пролабирование 3 степени достоверно чаще встретилось у мужчин, что согласуется с данными [17] о более тяжелом течении ПМК в мужской популяции.

Также отмечена тенденция к утолщению передних створок митрального клапана по сравнению с задними при 1 и 2 степенях пролапса и обратная тенденция при 3, а также тенденция к увеличению толщины створок по мере увеличения степени пролабирования.

Выводы

Частота ПМК у лиц, направленных на ультразвуковое исследование сердца по клиническим показаниям, при использовании в качестве критерия пролабирования выбухание одной или обеих створок ≥ 3 мм, составила 10,7% от числа всех осмотренных пациентов.

ПМК у мужчин встретился в целом чаще, чем у женщин, причем пролабирование 3 степени – почти в 2 раза

чаще, что свидетельствует о более проблемном течении пролапса у мужчин по сравнению с женщинами.

Во всех группах преобладала 1 степень ПМК, встречающаяся у двух третей пациентов, 2 степень выявлена у трети, 3 степень – у менее 1%.

Выявлены нарастание частоты 2 степени ПМК с одновременным уменьшением частоты 1 степени в старших возрастных группах и относительное увеличение частоты 3 степени ПМК в группе лиц в возрасте 15–17 лет.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Barlow J., Pocock W., Marachand P. et al. The significance of late systolic murmurs // Am. Heart J., 1963. – Vol. 66. – P. 443–452.
2. Белозеров Ю.М., Гусаев С.Ф. Пролапс митрального клапана у детей. – М.: Мартис, 1995. – С. 120.
3. Белоконов Н. А., Подзолков В. П. Врожденные пороки сердца. – М.: Медицина, 1991. – С. 351.
4. Курникова М. А., Семьякина А. Н., Тверская С. М. и др. Клиническое и молекулярно-генетическое исследование классического типа синдрома Элерса-Данлоса // Современная технология в педиатрии и детской хирургии. Мат-лы 1-го Всероссийского конгресса. М., 2002. – С. 126–127.
5. Горбатов Ю. Н., Наберухин Ю. Л., Жалнина Е. В. и др. Протезирование митрального клапана с сохранением подклапанных структур у пациентов детского возраста. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 2. – С. 4–7.
6. Онищенко Е. Ф., Крылов А. А. Значение состояния хордаального аппарата в формировании «невинных» шумов сердца // Тер. Архив, 1995. – № 9. – С. 78–81.
7. Земцовский Э. В. Пролапс митрального клапана. – СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. – С. 159.
8. Мутафьян О. А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. – СПб.: Издательский дом СПб.: МАПО, 2005. – С. 480.
9. ACC/AHA, 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease // Circulation. – 2006. – August 1. – P. 148.
10. «Наследственные нарушения соединительной ткани» (Российские рекомендации) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2009. – № 6. – прил. 5. – С. 24.
11. Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митькови В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике // Эхокардиография. – М.: Видар, 2008. – С. 131–134.
12. Мухарлямов Н. М., Норузаева А. М., Бочкова Д. Н. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты) // Тер. Архив, 1981. – № 1. – С. 72–77.
13. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) // European Journal of Echocardiography, 2010. – Vol. – 11. – P. 307–332.
14. Recommendations for Chamber Quantification. Address reprint requests to the American Society of Echocardiography, 1500 Sunday Drive, Suite 102, Raleigh, NC 27607 (919) 864-7754. // J. Am. Soc. Echocardiogr., 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
15. Herper A. D., Ahmadi-Kashani M., Movahed M-R. The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason // Int. J. Cardiol., 2007. – 123 (1) – P. 55–57.
16. Savage D.D., Garrison R.J., Devereux R.B. et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study // Am. Heart J., 1983. – Vol. 106 (3). – P. 571–576.
17. Avierinos J. F., Inamo J., Grigioni F. et al. Sex differences in Morphology and Outcomes of Mitral Valve Prolapse // Ann. of Int. Med., 2008. – Vol. 149. – P. 787–794.

КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

*Побединцева Ю.А., Кудлачев В.А., Баутин А.Е., Коконина Ю.А.,
Сабирова В.В., Комличенко Э.В., Ильин А.Б., Иванов Д.О.*

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Побединцева Юлия Анатольевна – заведующая отделением анестезиологии и реанимации взрослых клиники перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Кудлачев Виктор Андрианович** – аспирант НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Баутин Андрей Евгеньевич** – к.м.н., заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Коконина Юлия Анатольевна** – заведующая отделением патологии беременности клиники перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Сабирова Вальмира Вальмировна** – врач акушер – гинеколог отделения патологии беременности клиники перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Комличенко Эдуард Владимирович** – д.м.н., заместитель главного врача по перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Ильин Алексей Борисович** – к.м.н., главный врач перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Иванов Дмитрий Олегович** – д.м.н., директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», ул. Аккуратова д.2, Санкт – Петербург, Россия, 197341. E-mail: kudlavictor@gmail.com (Побединцева Юлия Анатольевна).

Резюме.

На примере двух клинических наблюдений продемонстрированы современные подходы к антикоагулянтной терапии у беременных пациенток с протезированными клапанами сердца. Рассмотрены вопросы периоперационной коррекции системы гемостаза при плановом и экстренном родоразрешении у пациенток с имплантированными механическими протезами клапанов сердца.

Ключевые слова: беременность, абдоминальное родоразрешение, протезы клапанов сердца, гемостаз, антикоагулянты.

PERIOPERATIVE CORRECTION OF A COAGULATION STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH THE MECHANICAL PROSTHESES OF HEART VALVES

Pobedintseva Y, Kudlachev V, Bautin A, Coconina Y, Sabirova V, Komlichenko E, Ilyin A, Ivanov D.

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre. St. Petersburg

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre. 2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341. Tel.: 8-(812)-702-68-27. E-mail: kudlavictor@gmail.com, Pobedintseva Ylia, chief of ICU department.

Abstract.

The problem of anticoagulation therapy in pregnant women with prosthetic heart valves is reviewed. Approaches for management of homeostasis during routine and emergency delivery in patients with prosthetic heart valves are discussed.

Key words: pregnancy, abdominal delivery, prosthetic heart valves, hemostasis, anticoagulation.

Статья поступила в редакцию 09.05.2012, принята к печати 12.05.2012.

Тромбоз механических протезов клапанов является одним из наиболее тяжелых осложнений хирургической коррекции патологии клапанного аппарата сердца. Причиной этой, часто фатальной, ситуации является несоответствие подобранной антикоагулянтной терапии текущему состоянию свертывающей и противосвертывающей систем, не позволяющее поддерживать состояние безопасной медикаментозной гипокоагуляции.

Стремительное развитие высоких медицинских технологий в кардиохирургии привело к улучшению прогнозов в отношении здоровья и продолжительности жизни пациентов с протезированными клапанами сердца. Следствием этого стало появление большой группы пациенток репродуктивного возраста с возможностью вынашивания беременности и благоприятного родоразрешения.

Беременность сопровождается развитием состояния гиперкоагуляции (повышается активность факторов II, V, VII, X, концентрация фибриногена возрастает более чем на 70%), которое достигает своего максимума к концу третьего триместра и возвращается к норме не ранее второй недели послеродового периода. Наибольшее потребление факторов систем гемостаза и антикоагуляции происходит в момент отделения плаценты [1]. В связи с этим роды и оперативное родоразрешение имеют высокий риск как тромботических, так и геморрагических осложнений. Указанные изменения становятся еще более значимыми у беременных с имплантированными механическими протезами клапанов сердца, что требует проведения более тщательного и расширенного лабораторного, инструментального и клинического мониторинга при подборе антикоагулянтной терапии [2].

В настоящее время наиболее авторитетными практическими рекомендациями по оптимальному применению антикоагулянтов являются руководства Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [3], Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology, ACC) [4], Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA) и Американского колледжа торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) [5]. В настоящее время в определении оптимальной стратегии профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца врачи большинства развитых стран руководствуются либо рекомендациями ESC по ведению клапанных пороков сердца 2007 г., либо соответствующими рекомендациями ACC/AHA, ACCP 2008 г. или адаптированными национальными версиями этих руководств. Согласно этим документам, а также в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК 2009) [6], решение об антикоагулянтной терапии во время беременности ос-

новывается на типе протеза, позиции клапана, наличии тромбоэмболии (ТЭ) в анамнезе и предпочтении пациентки.

Выбор конкретного антикоагулянта для применения у беременных определяется присущими побочными эффектами, прежде всего эмбриотоксическим. Так, варфарин проникает через плацентарный барьер в период эмбриогенеза (с 5 по 12 неделю беременности) нарушает процессы имплантации и плацентации эмбриона вплоть до прерывания беременности. Кроме того, варфарин может приводить к формированию эмбриопатий, включающих различные варианты скелетных дефектов (фетальный варфариновый синдром) [7].

Принимая во внимание указанные выше факторы, современные международные руководства [3, 4, 5, 8] предлагают несколько вариантов антикоагулянтной терапии для беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца:

4. Отмена варфарина до зачатия и перевод пациентки на нефракционированный гепарин (НГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ) до 13 нед. беременности, с последующим переходом на варфарин до 34 нед. беременности. С 34 нед. и до родов вновь назначаются НМГ или НГ.

5. С начала беременности до 5 нед. гестации назначают варфарин в дозе, соответствующей поддержанию уровня международного нормализованного отношения (МНО) 3,0–3,5. После 5 нед. и до 12 нед. беременности пациентка получает НГ, что способствует снижению риска развития эмбриопатий, с другой стороны, такая тактика повышает возможность возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и кровотечений. У беременных высокого риска (наличие ТЭО в анамнезе, протезы старой конструкции) при использовании в I триместре гепарина, его рекомендуется вводить внутривенно под контролем АЧТВ. При низком риске ТЭО (в анамнезе нет ТЭ, современные протезы) гепарин назначают подкожно в дозе 17500–20000 ЕД в сутки под контролем АЧТВ (целевое значение показателя – в 1,5–2 раза выше нормы). С 12 до 35 нед. беременности вновь назначают варфарин под контролем МНО, а после 36 нед. — варфарин заменяют на гепарин, чтобы избежать риска геморрагических осложнений у плода. Рекомендуется родоразрешение в 36–37 нед. путем операции кесарева сечения. В послеродовом периоде вновь назначают варфарин при условии подавления лактации.

6. Весь период беременности вводить лечебную дозу НМГ для достижения рекомендованного производителем пика анти-Ха через 4 ч после подкожной инъекции.

7. Варфарин весь период беременности с переходом на НГ или НМГ перед родами в случае наличия протезов старых конструкций в митральной позиции, наличии ТЭ

в анамнезе. При высоком риске тромбоза клапана и/или ТЭО рекомендуется добавить ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут.

8. НГ весь период беременности, поддерживая АЧТВ в пределах 1,5–2 раз выше нормальных значений.

Необходимо отметить, что в рекомендациях ESC и руководствах АСС/АНА имеются предостережения относительно использования НМГ у больных с высоким риском тромбозов механических протезов клапанов сердца. В настоящее время нет достаточной доказательной базы, подтверждающей безопасность и эффективность НМГ при временном прерывании стандартной пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

В соответствии с современными международными рекомендациями, в случаях, когда оперативное родоразрешение выполняется у пациенток с высоким риском ТЭО (механический протез в аортальной позиции при наличии дополнительных факторов риска либо механический протез митрального клапана у беременной без дополнительных факторов риска) в периоперационном периоде помимо временной отмены варфарина требуется использование нефракционированного гепарина. Рекомендуется начать применение гепарина при снижении МНО до 2,0 (как правило, за 48 часов до вмешательства), последний раз препарат вводят за 4–6 ч до операции. Через 6–12 ч после кесарева сечения использование НГ возобновляется и продолжается до того момента, когда МНО на фоне вновь начатого приема варфарина достигнет 2,0.

В случае экстренного абдоминального родоразрешения, ввиду невозможности заблаговременной отмены пероральных антикоагулянтов, значительно возрастает риск интра- и послеоперационного кровотечения. В предоперационной подготовке используют трансфузию свежзамороженной плазмы (СЗП) или препараты протромбинового комплекса до достижения изокоагуляции. В раннем послеоперационном периоде проводится антикоагулянтная терапия НГ с последующим переходом на пероральные антикоагулянты до достижения целевого значения МНО.

Необходимо отметить, что даже строгое соблюдение указанных выше рекомендаций не позволяет полностью избежать осложнений, связанных с колебаниями системы гемостаза в сторону гипо- или гиперкоагуляции на фоне проводимой антитромботической терапии [9].

С момента открытия Специализированного перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» (ноябрь 2009г.) по июнь 2012г. успешно родоразрешено 11 беременных, ранее перенесших хирургическую коррекцию клапанных пороков сердца.

Мы предлагаем вниманию читателей клинические наблюдения, демонстрирующие наши подходы по коррекции показателей системы гемостаза во время планового и экстренного родоразрешения беременных с механическими протезами клапанов сердца.

Пациентка М., 32 года, поступила в Специализированный перинатальный центр в отделение патологии беременности. Основной диагноз: Беременность 23 недели 5 дней. Анемия беременных легкой степени. Сопутствующий: Врожденная митральная недостаточность. Состо-

яние после коррекции АВ канала в 1980 году. Состояние после протезирования митрального клапана в 1997 году. Осложнения сопутствующего: Атриомегалия. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Тахисистолия. Желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Митральная регургитация 2 степени. Приклапанная фистула. Легочная гипертензия 1 степени. ХСН 2 ф. кл. по NYHA. Носительство HCV.

После проведенного обследования, учитывая удовлетворительное состояние беременной и плода, отсутствие прогрессирования ХСН, беременность решено пролонгировать. С целью адекватной и своевременной оценки состояния беременной проводилось:

3. Подбор дозы варфарина под контролем МНО (МНО 2,5–3,5);

4. ЭХОкардиография – 1 раз в неделю;

5. NTpro-BNP – 1 раз в неделю;

6. Пульсоксиметрия – ежедневно;

7. Динамическое наблюдение кардиолога;

8. Продолжен прием конкора в дозе 2,5 мг в сутки.

При сроке 33 недели и 4 дня отмечена отрицательная динамика в состоянии беременной: по данным лабораторных исследований отмечено нарастание концентрации NTpro-BNP с 441,7 пг/мл (10.11.10 г.) до 946,3 пг/мл (17.01.11 г.); по данным ЭХОкардиографии определялась тенденция к расширению правых и левых камер сердца, снижению общей сократимости правого и левого желудочков, увеличению систолического градиента между правыми камерами сердца (25–31 мм рт. ст.). Была начата подготовка беременной и плода к плановому абдоминальному родоразрешению. В соответствии с международными рекомендациями проведена смена антикоагулянтной терапии: прием варфарина прекращен, назначен фраксин в лечебной дозе (100 МЕ/кг 2 раза в сутки) под контролем антиХа активности с последующей отменой за 24 часа до оперативного вмешательства. В течение 3 суток предоперационной подготовки достигнута изокоагуляция (табл. 1). В намеченные сроки выполнено оперативное вмешательство в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и ИВЛ: лапаротомия по Joel-Cohen, кесарево сечение в нижнем сегменте матки в модификации Штарка. За тазовый конец на 1-й минуте извлечена живая недоношенная девочка; 6/7 баллов по шкале Апгар, рост – 42 см, вес – 1950 г. Кровопотеря–600 мл. Через 8 часов, после оценки коагулограммы и при отсутствии клинических признаков кровотечения, назначен варфарин в дозе 2,5 мг и фраксин (200МЕ/кг 1 раз в сутки) с последующей отменой (через 7 дней) при достижении целевого значения МНО (табл. 1). В удовлетворительном состоянии на 16-е сутки после операции пациентка выписана домой. Рекомендовано продолжение базовой терапии варфарином в дозе 6,25 мг/сут.

Пациентка А., 21 год., поступила в Специализированный перинатальный центр в отделение патологии беременности. Основной диагноз: Беременность 25 недель 6 дней. Сопутствующий: Врожденный порок сердца: открытый артериальный проток (ОАП). Состояние после протезирования митрального клапана в 1997 году. Эмболизация ОАП в 2003 году. Хронический гломеруло-

Таблица 1

Основные лабораторные показатели системы гемостаза у пациентки М.

Показатель	Срок гестации 23 нед., 5 дней	Срок гестации 33 нед., 4 дня	Срок гестации 34 нед., перед операцией	Через 7 суток после операции
ВСК	7–8 мин	7–8 мин	4–6 мин	5–6 мин
МНО	2,9	2,4	1,55	2,6
ПВ	17,3 с.	17,6 с	16,4 с	17,8 с
ПТИ	52%	57%	72%	54%
АЧТВ	27,7 с	30,0 с	33,4 с	37,0 с
Фибриноген	4,6 г/л	4,6 г/л	4,8 г/л	5,0 г/л

ВСК – время свертывания крови по Ли-Уайту; МНО – международное нормализованное отношение; ПВ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели системы гемостаза у пациентки А.

Показатель	Срок гестации 25 нед., 6 дней	Срок гестации 37 нед., 6 дней, перед операцией	Через 2 часа после операции	Через 3 суток после операции
ВСК	4–6 мин	8–9 мин	4–5 мин	6–7 мин
МНО	2,7	1,75	1,55	1,95
ПВ	18,2 с	18,8 с	17,3 сек.	17,4 с
ПТИ	47%	49%	72%	51%
АЧТВ	35,0 с.	47,3 с	45,3 с	39,4 с
Фибриноген	4,2 г/л	5,4 г/л	4,9 г/л	4,7 г/л

ВСК – время свертывания крови по Ли-Уайту; МНО – международное нормализованное отношение; ПВ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

нефрит, ремиссия. Осложнения сопутствующего: Умеренная легочная гипертензия. ХСН 1 ф. кл. по NYHA.

После обследования принято решение о родоразрешении беременной в плановом порядке путем операции кесарева сечения при сроке 39 недель и 3 дня, в случае отсутствия жалоб, удовлетворительного состояния беременной и плода. Планировалась предварительная отмена варфарина и переход на низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе (фраксипарин по 0,3 мг 2 раза в день под контролем антиХа активности), с последующей отменой за 24 часа до оперативного вмешательства.

При сроке беременности 37 недель и 6 дней у пациентки преждевременно излились околоплодные воды и развилась активная родовая деятельность. Учитывая состояние роженицы и противопоказания для родоразрешения через естественные родовые пути, принято решение о проведении экстренной операции кесарева сечения.

Проводилась предоперационная подготовка в условиях операционной. Выполнена катетеризация центральной вены для проведения инфузионно-трансфузионной терапии и контроля ЦВД. После катетеризации лучевой артерии начат постоянный инвазивный мониторинг АД. Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное, АД на уровне 110/60–130/70 мм рт. ст., ЦВД 8–10 мм рт. ст., ЧСС 80–90 в мин, ритм синусовый, ЧДД 18–20 в мин, сатурация 97%, P_vO₂ 35 мм рт. ст., темп диуреза 1 мл/кг/час. На момент начала предоперационной подготовки отмечалась гипокоагуляция с характерными для приема не-прямых антикоагулянтов изменениями в показателях системы гемостаза (табл. 2). В сложившейся неотложной ситуации были недоступны препараты протромби-

нового комплекса, поэтому с целью нормализации гемостаза была начата трансфузия СЗП из расчета 10 мл/кг. Для подавления возможного интраоперационного фибринолиза введена транексамовая кислота в дозе 10 мг/кг. Общее время предоперационной подготовки составило 45 минут. Операция кесарева сечения выполнена в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и ИВЛ. За головку на 2-й минуте извлечен живой доношенный мальчик; 7/9 баллов по шкале Апгар, рост – 47 см, вес – 2780 г. Интраоперационная кровопотеря составила 500 мл. Длительность операции – 25 минут. Во время оперативного вмешательства продолжена трансфузия СЗП из расчета 10 мл/кг. Общий объем инфузии составил 1500 мл, из них: СЗП – 1000 мл. Течение анестезии стабильное, АД на уровне 100/60 – 120/65 мм рт. ст. ЧСС 80–90 в мин, ритм синусовый, ЦВД 10–15 мм рт. ст., сатурация 99%, напряжение CO₂ на выдохе 35–39 мм рт. ст. Темп диуреза 7 мл/кг/час.

Ранний послеоперационный период протекал стабильно. Через 2 часа после операции на фоне отсутствия клинических признаков кровотечения и умеренно измененных показателей коагулограммы (табл. 2) начата внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в дозе 18 ЕД/кг/час под контролем АЧТВ (70–80 с). На 2-е сутки послеоперационного периода назначен варфарин в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением дозы до достижения целевого значения МНО (2,5–3,5). Инфузия НФГ отменена на 3-и сутки при достижении значения МНО 1,95 (табл. 2). В удовлетворительном состоянии на 15-е сутки пациентка выписана домой. Рекомендовано продолжение базовой терапии варфарином в дозе 7,5 мг/сут.

Выводы

- При экстренном родоразрешении у пациентки с механическим протезом митрального клапана трансфузия СЗП в предоперационном периоде, а также во время вмешательства, в общей дозе 20 мл/кг позволила провести операцию в условиях стабильного гемостаза.

- Раннее назначение НФГ и НГ в первые часы после операции (при отсутствии клинических признаков кровотечения и изокоагуляции по данным коагулограммы) позволило безопасно провести послеоперационный период и переход на непрямые антикоагулянты у пациенток с высоким риском тромбоза протеза митрального клапана.

- Необходимым условием безопасного проведения абдоминального родоразрешения у беременных с имплантированными механическими протезами клапанов сердца является возможность использования расширенного лабораторного и инструментального мониторинга системы гемостаза в периоперационном периоде, а так же постоянное наличие в стационаре широкого спектра препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. – Т. 3. – Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1997. – 397 с.

2. Стрюк П.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 277 с.

3. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. ESC 2007 Guidelines on the management of valvular heart disease // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 230–268.

4. Bonow R., Blase A. Chatterjee A, et al. Focused update incorporated into the acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1–142.

5. Bates S., Greer I., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J, American college of chest physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // Chest 2008. – 133, (6 Suppl). – P. 844–886.

6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. – № 9 (6). 2– Приложение 2.

7. James L. Macina O. Human developmental toxicants. Taylor & Francis. – 2007. – P. 427.

8. Regitz-Zagrosek V., Lundqvist C., Borghi C. et al. ECS Guidelines on the management of cardiovascular disease during pregnancy // European heart journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 3147–3197.

9. Кирющенко П.А., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Патогенетическое обоснование использования препаратов коагулянтного и антикоагулянтного действия у родильницы с протезированными клапанами сердца и протезированными сосудами // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 4. – С. 1–6.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАЦИЕЙ

*Рязанов В.В.¹, Иванов Д.О.¹, Вихтинская И.А.², Ипатов В.В.²,
Савицкий А.Г.¹, Васильев В.В.¹*

¹ Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра рентгенологии и радиологии, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Ипатов Виктор Владимирович, к.м.н., врач-радиолог клиники рентгенодиагностики ФГБВОУ ВПО Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург. e-mail: mogidin@mail.ru.

Резюме.

В статье анализируются диагностические возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) у беременных женщин с патологической плацентацией. **Цель исследования.** Определить диагностические возможности МРТ у беременных женщин с патологической плацентацией при различной степени плацентарной инвазии в миометрий для планирования тактики родоразрешения. **Методы.** Обследовано 15 беременных женщин на сроке гестации от 27 до 38 недель, у которых во время УЗИ были выявлены косвенные признаки инвазивного роста плаценты в миометрий. МРТ плаценты проводили на 1,5 и 3,0 Т аппаратах. В оценке степени приращения были использованы диагностические критерии Finberg и Williams (1992), а также классификация Jaraquemada et al. (2004), учитывающая степень и топографические особенности патологического процесса. **Результаты.** Приращение плаценты разной степени инвазии было выявлено у 7 (46,6%) беременных, из них: у двух беременных (13,3%) – приращение плаценты (placenta accreta), у четырех женщин (26,6%) – врастание плаценты (placenta increta), у одной (6,6%) – прорастание плаценты (placenta percreta). **Заключение.** МРТ плаценты позволяет не только оценить структуру плацентарного диска и выявить нарушение расположения плаценты, но и с большой точностью определить степень приращения плаценты, что помогает специалистам планировать метод и объем родоразрешения.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, беременные, плацентация.

DIAGNOSTIC POSSIBILITY OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PREGNANT WOMEN WITH ABNORMAL PLACENTATION

Ryazanov V.V.¹, Ivanov D.O.¹, Vikhtinskaya I.A.¹, Ipatov V.V.², Savitsky A.G.¹, Vasilev V.V.¹

Almazov Federal heart, blood and endocrinology centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Victor Vladimirovich Ipatov (corresponding author): 194044, Russia, Saint-Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, 6, kafedra rentgenologii (Department of radiology), kab. 14 e-mail: mogidin@mail.ru

Abstract.

Clinical experience of magnetic resonance imaging (MRI) in pregnant women with pathologic placentation is presented. **Objective.** To determine diagnostic possibilities of MRI in pregnant women with pathologic placentation in different grades of myometrial invasion for delivery planning. **Methods.** 15 pregnant women of gestation age 27-30 weeks with indirect

sonographic signs of placental invasion into myometrium were examined using 1.5 T and 3.0 T magnetic resonance scanners. The grade of invasion was assessed by Finberg и Williams criteria (1992) and Jaraquemada et al. classification (2004). **Results.** Placental accretion of different myometrial invasion grades was determined in 7 (46,6%) women: 2 (13,3%) with placenta accreta, 4 (26,6%) – with placenta increta, 1 (6,6%) – with placenta percreta. **Conclusion.** MRI of the placenta permits not only assessment of placental disc structure and altered localization but also evaluation of placental accretion grade which can help in planning delivery tactics and volume.

Key words: magnetic resonance imaging, pregnant women, placentation.

Список сокращений:

КС – кесарево сечение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЭ – миомэктомия
НА – надвлагалищная ампутация
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭМ – экстирпация матки
ЭМА – эмболизация маточных артерий
ПП – полное предлежание
КВ – контрастное вещество
T1-ВИ – T1 взвешенные изображения
T2-ВИ – T2 взвешенные изображения
HASTE – Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo – (быстрая импульсная последовательность) с единственным возбуждающим импульсом и полу-Фурье восстановлением
VIBE – Volumetric Interpolated Breath Hold Examination – (быстрая импульсная последовательность) градиентного эха с неполным заполнением матрицы k-пространства на задержке дыхания.
TSE – Turbo Spin Echo – быстрое спиновое эхо.
TrueFISP – True fast imaging with steady state precession – истинная FISP (градиентное эхо с установившейся прецессией)
FOV – Field Of View – поле обзора
FS- Fat Saturation(Supression) – жиронасыщение (жироподавление)

Терминология для перевода:

КС – кесарево сечение – cesarean section
МРТ – магнитно-резонансная томография – Magnetic Resonance Imaging
МЭ – миомэктомия – myomectomy
НА – надвлагалищная ампутация –
УЗИ – ультразвуковое исследование – Ultrasonography
ЭМ – экстирпация матки – hysterectomy
ЭМА – эмболизация маточных артерий
Предлежание сосудов – vasa previa
Низкая плацентация – low-lying placenta
Предлежание плаценты – placenta previa
Краевое предлежание плаценты – marginal placenta previa
Частичное предлежание плаценты – partial placenta previa
Полное предлежание плаценты – complete placenta previa
T1- ВИ – T1 взвешенные изображения – T1- weighted imaging
T2-ВИ – T2 взвешенные изображения – T1- weighted imaging
HASTE – Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo
VIBE- Volumetric Interpolated Breath Hold Examination
TSE – Turbo Spin Echo
FOV – Field Of View
FS – Fat Saturation(Supression)
TrueFISP – True fast imaging with steady state precession

Статья поступила в редакцию 30.01.2012, принята к печати 02.02.2012.

Возможности методов лучевой диагностики в перинатальной медицине существенно увеличились за последнее десятилетие. Это касается как диагностики различных форм патологии плода, так и «акушерских

особенностей», например, различных форм суженного таза, дистонии плечиков и т. д. [1–10]. Исключением не является и патологическая плацентация, но в отечественной литературе результатов исследований, посвященных

диагностическим возможностям магнитно-резонансной томографии при указанной патологии, мы не обнаружили.

Нарушение прикрепления плаценты связано с повышенным риском развития ее преждевременной отслойки, послеродовых кровотечений, внутриутробной и интранатальной гибели плода. Приращение плаценты возникает приблизительно у 9% женщин с предлежанием плаценты и у 0,004% женщин без предлежания плаценты [11–13]. Отмечено, что частота приращения плаценты возрастает с увеличением возраста беременной женщины, при наличии у пациенток рубца на матке после кесарева сечения (КС), консервативной миомэктомии (МЭ) и т. д. В данной группе частота доходит до 39% [13]. Предлежание плаценты (placenta previa) представляет собой патологию прикрепления плаценты и обусловлено неправильным расположением плацентарного диска в полости матки [14].

В норме плацента располагается в пределах тела матки по передней или задней ее стенке с возможным переходом на правые или левые ребра матки, нижний полюс плаценты располагается выше уровня нижнего сегмента матки. Если нижний край плаценты располагается выше области внутреннего зева, но не достигает его, то принято говорить о *низкой плацентации*; когда плацентарный диск располагается в нижнем сегменте матки и нижний полюс плаценты достигает внутреннего зева – о *краевом предлежании*, а если нижний край плаценты не полностью перекрывает область внутреннего зева – о *частичном предлежании* плаценты. В случаях, когда плацента полностью перекрывает внутренний зев шейки матки, распространяясь на противоположную сторону матки, то принято говорить о *полном предлежании* плаценты [13, 14].

Первичным методом диагностики патологии прикрепления плаценты является ультразвуковой метод, который позволяет выявить данную патологию уже в начале II триместра беременности, а именно после 14 недели, когда процесс плацентации уже завершен [15, 16]. Дополнительно возможно использование доплерометрии, с помощью которой при подозрении на приращение плаценты определяется наличие в толще миометрия участков с лакунарным типом кровотока, повышение кровотока между маткой и мочевым пузырем, определение кровотока в области рубца после кесарева сечения [17, 18]. Однако при расположении плаценты по задней стенке матки или ребрам матки определить наличие приращения плаценты с помощью доплерометрии не всегда представляется возможным. Эти ситуации требуют более высокоинформативных методов диагностики, одним из которых является МРТ [19]. В настоящее время, во многих европейских странах подозрение на приращение плаценты у беременной женщины является основным показанием к выполнению МРТ плаценты на этапе планирования срока и объема оперативного вмешательства [20, 21].

При наличии патологической плацентации предпочтение отдается выполнению органосохраняющих операций. Имеются данные о применении методики эмболизации маточных артерий [22, 23], использовании аргонового луча при глубокой инвазии плаценты с врастанием ее в стенку мочевого пузыря [13, 14], двус-

торонней перевязки внутренних подвздошных артерий во время проведения кесарева сечения без отделения плаценты с последующей терапией иммуносупрессивными препаратами [25, 26]. Методом родоразрешения женщин с нарушением прикрепления плаценты является операция КС, однако во многих случаях объем оперативного вмешательства расширяется до надвлагалищной ампутации (НА) или экстирпации матки (ЭМ) из-за клинических проявлений приращения плаценты в виде массивного кровотечения при ее отделении. Это опасное для жизни беременной женщины осложнение, как правило, выявляется во время родов. В связи с этим, своевременное выявление и точное определение нарушения прикрепления плаценты и его вида, а также предоперационная подготовка имеют решающее значение, так как значительно снижают риск интраоперационных осложнений и приводят к более благоприятным исходам [17, 27].

Целью исследования явилось определить диагностические возможности МРТ у беременных женщин с патологической плацентацией при различной степени плацентарной инвазии в миометрий для планирования тактики родоразрешения.

Методы

Дизайн исследования. Соответствие данных магнитно-резонансной томографии в определении патологической плацентации у беременных и результатов гистологического обследования удаленных маток, полученных при кесаревом сечении изучали в рамках ретроспективного исследования.

Место проведения исследования. Исследование проведено на базе ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» в период с сентября 2011 года по май 2012 года.

Участники исследования. Проанализированы результаты клинических, УЗ-исследований и родоразрешений 10 беременных женщин с патологической плацентацией, которым была выполнена МРТ плаценты с целью определения степени ее инвазии в миометрий и распространения патологического процесса; в одном случае (10%) даже с использованием динамического внутривенного контрастного усиления. Все обследуемые женщины не имели противопоказаний к МР-исследованию, были ознакомлены с целями исследования и методикой его проведения. Перед исследованием они прочитали информационный лист о возможностях МРТ беременных, подготовке к исследованию, возможных результатах и осложнениях, а также подписали информированное согласие на проведение МРТ плаценты.

Методика магнитно-резонансной томографии. Магнитно-резонансную томографию плаценты выполняли на высокопольных аппаратах (SIEMENS, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл. Женщины помещались в томограф лежа на спине, в положении «ногами вперед», при этом голова беременной располагалась вне зазора туннеля МР-томографа, что способствовало исключению проблемы обычной или невротической клаустрофобии. Общее время исследования не превышало 30 минут.

Ориентация плаценты по отношению к шейке матки оценивалась по МР-изображениям в сагиттальной плоскости. Определение других аномалий плаценты, например, таких как приращение, врастание или прорастание, а также предлежание сосудов или добавочные дольки, было возможно только при комплексной оценке МР-изображений в трех ортогональных плоскостях по отношению к плаценте и миометрию (аксиальной, сагиттальной и коронарной).

Первыми при исследовании плаценты получали ориентировочные изображения (localizer). Далее, для определения локализации плаценты в полости матки, применяли Т2-ВИ в трех плоскостях (сагиттальной, аксиальной или коронарной) с использованием сверхбыстрых импульсных последовательностей спинного эхо *haste*, которые позволяли получать качественные изображения с минимумом артефактов от дыхания матери и движений плода. Для детальной визуализации анатомии органов малого таза и плаценты выполнялась Т2-ВИ (*turbo spin echo*) с и без подавления сигнала от жировой ткани; Т1-ВИ (*vibe*) с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной и сагиттальной плоскостях. Последние, также использовались как пре- и постконтрастные МР-изображения при проведении динамического внутривенного контрастного усиления плаценты. В протокол исследования была включена ультракороткая последовательность Т2-*true fisp* (*trufi*) с и без подавления МР-сигнала от жировой ткани в сагиттальной и аксиальной плоскостях для четкого и детального определения пограничной зоны между плацентой и миометрием. Поле обзора (FOV) МР-изображений варьировало от 24,5 x 31,9 см и до 44,9 x 44,9 см, толщина срезов не превышала 5,0 мм, матрица сбора данных (*matrix*) – от 256x108 до 320x210 мм.

У 9 (90%) беременных женщин исследование осуществлялось без применения парамагнитных контрастных препаратов, и у 1 (10%) МРТ плаценты проводилась с использованием динамического контрастного усиления плаценты. В качестве магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) использовали «Магневист» («Shering», Германия) в стандартной дозировке (0,2 мл/кг), так как это единственное МРКС в России, не имеющие противопоказаний для введения его беременным женщинам во II и III триместрах [28].

Основными МР-критериями в диагностике патологической имплантации плаценты были приняты [18,29,30]: истончение и неровный контур миометрия; «разрывы» контура между плацентой и миометрием; изменения в параметрии и близлежащими органами; объемный эффект плаценты на матку, который вызывал выбухание наружного ее контура.

В соответствии с диагностическими критериями Finberg и Williams (1992) [31] различали 3 степени приращения плаценты в зависимости от глубины прорастания ворсин в мышечную оболочку матки:

1. Приращение плаценты (*placenta accreta*) – ворсины хориона соприкасаются с поверхностью миометрия без повреждения его структуры.

2. Врастание плаценты (*placenta increta*) – ворсины хориона врастают в миометрий, но не на всю его глубину.

3. Прорастание плаценты (*placenta percreta*) – ворсины хориона прорастают на всю толщину мышечной

оболочки матки и серозного слоя, иногда с прорастанием в соседние органы (мочевой пузырь, кишечник) и переднюю брюшную стенку [11].

Для оценки полученных результатов использовали классификацию Jaraquemada JM et al. [21], включающую степень и топографические особенности патологического процесса: S1 – верхний сегмент матки, S2 – нижний сегмент матки, А – частичная инвазия миометрия, В – полная инвазия миометрия, С – инвазия миометрия и параметрия с одной или с обеих сторон, где разделение на S1 и S2 топографические области напрямую связано со степенью локального распространения, наличие S2, В, С инвазии связано с высоким риском развития кровотечения.

Результаты

Характеристика участников исследования. Всего было обследовано 15 беременных женщин (100%) на сроке гестации от 27 до 38 недель (средний гестационный возраст составил 34 недели). У 13 (86,6%) женщин была одноплодная беременность, у 2 (13,4%) женщины – многоплодная (монохориальная диамниотическая двойня). Возраст обследованных беременных – от 24 лет до 41 года (средний возраст составил 32,3 года). В группе обследованных была одна (6,6%) первородящая, остальные (93,4%) – повторнородящие. Из повторнородящих (14 женщин): у 5 беременных в анамнезе естественные роды; у 7 – одно- или многократные медицинские аборт, у 9 беременных в анамнезе одно- или двукратное родоразрешение методом кесарева сечения.

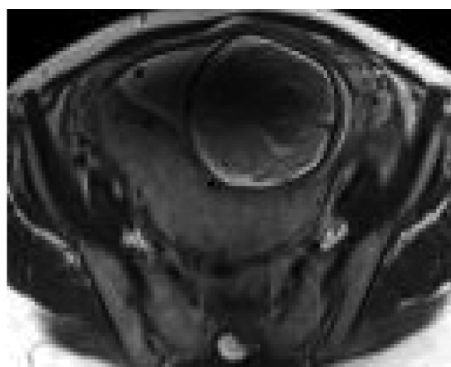
У всех женщин (100%) из обследуемой группы во время УЗИ были выявлены различные варианты патологической плацентации с косвенными признаками инвазивного роста плаценты в миометрий: у 10 беременных (66,6%) заподозрено приращение плаценты в зону послеоперационного рубца после кесарева сечения, у 2 беременной (13,3%) по УЗИ не определялась четкая граница между плацентой и миометрием в области внутреннего зева, у 3 женщин (20,2%) по УЗИ имелись признаки приращения плаценты в области нижнего сегмента по задней стенке матки.

Магнитно-резонансная томография. У 4 (26,6%) беременных выявлено низкое расположение плаценты, еще у 2 (13,3%) – частичное предлежание плаценты без признаков инвазивного роста плаценты в миометрий (рис. 1а, б, в). Эти женщины были успешно родоразрешены с помощью операции КС. Еще у 1 повторнородящей беременной женщины (6,6%) с кесаревым сечением в анамнезе было выявлено низкое расположение плаценты с признаками глубокой инвазии миометрия (В, S2) – *placenta increta*; во время проведения у нее планового кесарева сечения с применением временной ЭМА возникло нарушение сократительной способности матки, вследствие чего была выполнена экстирпация матки.

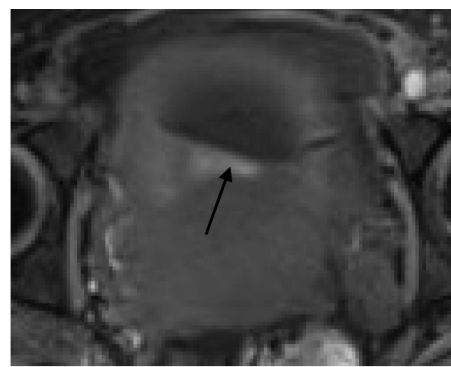
Полное предлежание (ПП) плаценты по данным МРТ было установлено у 7 (46,6%) беременных. В группе беременных с ПП плаценты все женщины были повторнородящими, при этом у 5 беременных в анамнезе были роды с помощью КС, а у 1-й из них в анамне-



a. T2_trufi_fs_sag

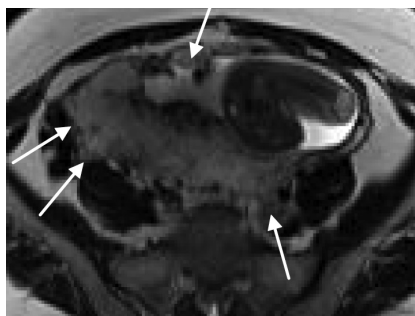


б. T2_haste_tra



в. T1_vibe_fs_tra

Рис 1. Беременная А., 43 года. Гестационный возраст 31 нед.+1 день. МРТ плаценты. Частичное предлежание плаценты с наличием подострой ретроплацентарной гематомы ее полюсного отдела (вероятнее всего, следствие миграции плаценты). Данных за глубокий инвазивный рост плаценты в миометрий не получено – граница между плацентарной тканью и миометрием прослеживается на всем протяжении. Стрелки (а, в) указывают на наличие в полюсном отделе плаценты ретроплацентарной гематомы, характеризующейся гиперинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ, изо-гипо- на T2- trufi-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани



а. T2_haste_tra



б. T2_haste_sag

Рис 2. Беременная Б., 35 лет. Гестационный возраст 24 нед. 5 дней. МРТ плаценты. Полное предлежание плаценты с признаками аномально глубокой инвазии ее в виде прорастания миометрия и параметрия центральных отделов матки в области ее задней, правой боковой и передней стенок (в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения). Стрелки (а и б) указывают на отсутствие границы между плацентарной тканью и миометрием, прорастание плаценты в параметрий в центральных отделах матки по задней, передней и правой боковой стенкам, а также прорастание плацентарной ткани в послеоперационный рубец после кесарева сечения; наружный контур матки в этой зоне имеет неровный (бугристый) контур

зе было еще трехкратное прерывание беременности. У двух повторнородящих имелись признаки приращения (А, S2) – placenta accreta, у двух женщин (одна из них с естественными родами в анамнезе, вторая – с КС в анамнезе) – врастания (В, S2) – placenta increta, еще у одной – признаки обширного прорастания плацентой миометрия и параметрия, в том числе и в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения (С, S2) (рис. 2а, б). В пятом случае полного предлежания плаценты данных за инвазивный рост плаценты в миометрий выявлено не было, однако плацента имела двухдольное строение с признаками оболочечного прикрепления пуповины (с картиной

ее раздвоения с пупочными сосудами), также было выявлено предлежание сосудов пуповины (vasa previa).

Помимо нарушения прикрепления плаценты, у двух женщин (13,2%) с полным предлежанием плаценты было выявлено нарушение структуры плаценты: у одной – кольцевидная (мембранозная) плацента, которая располагалась вдоль передней стенки матки с переходом на ее дно, правую стенку, заднюю стенку и внутренний зев шейки матки, у второй – многодолевая плацента, состоящая из трех асимметричных долей, разделенных между собой тонкой мембраной, с наличием инвазии в миометрий (рис. 3а, б, в, г).

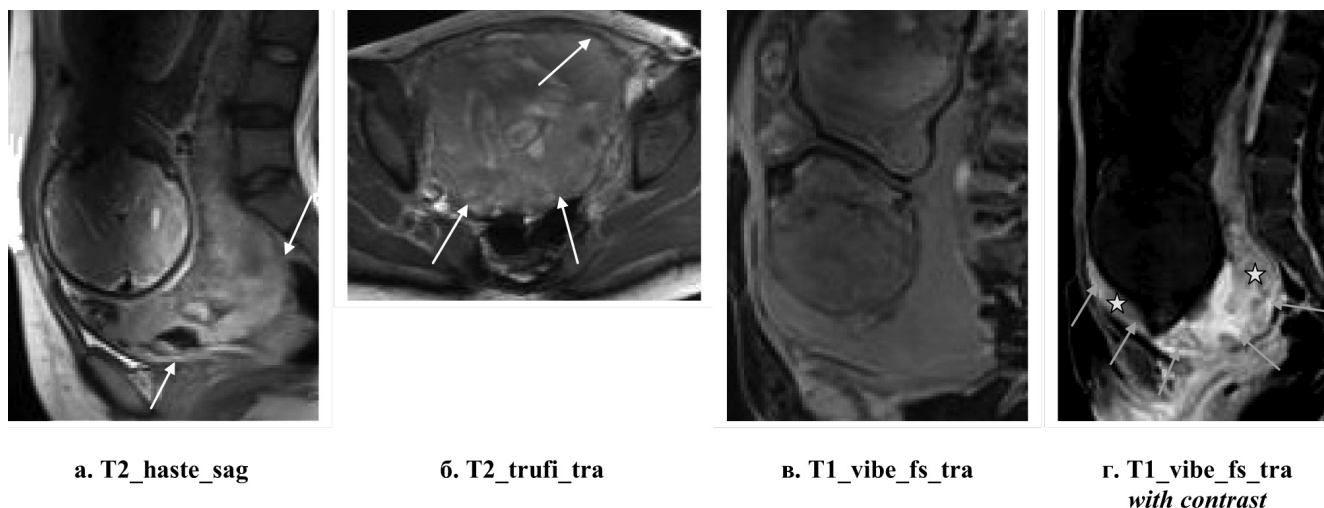


Рис.3. Беременная С., 29 лет. Гестационный возраст 35 нед.4 дня.

МРТ плаценты с применением динамического внутривенного контрастного усиления – представлены пре- (в) и постконтрастные (г) Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Полное предлежание многодолевой (г – желтые звезды) плаценты с МР-признаками аномальной инвазии плаценты в миометрий в виде ее врастания (А, S2). Белые стрелки указывают на истончение миометрия в передне- и задне-нижнем сегментах матки, неровность внутреннего контура матки в зоне патологической плацентации. Синие стрелки на потконтрастных Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани указывают на области в передне- и задне-нижнем сегментах матки, где отмечается неравномерное интенсивное накопление контрастного вещества измененной плацентарной тканью, что также позволяет судить и о наличии в этой зоне измененного миометрия

Всем 15 беременным (100%) родоразрешение было проведено методом КС, учитывая, что у всех имело место нарушение расположения плаценты (предлежание и низкое расположение). Шести беременным (40%) по результатам комплексного обследования (УЗИ, МРТ) выполнено кесарево сечение без эмболизации маточных артерий (ЭМА). 9 женщинам (60%) проведено КС с предварительной ЭМА (до рассечения стенки матки и извлечения ребенка), из них пяти беременным выполнены органосохраняющие операции, остальным четырем – с экстирпацией матки (ЭМ). Удаление матки у 3 беременных было произведено вследствие нарушения сократительной способности органа с большой кровопотерей (более 3 литров), у одной беременной – вследствие прорастания ворсин хориона в миометрий и параметрий центральных отделов матки в области ее передней стенки (в том числе и в зоне послеоперационного рубца после КС).

По результатам проведенной работы у всех 5-х беременных с ПП плаценты и у одной беременной с низким расположением плаценты (вследствие наличия приращения плаценты) была выполнена ЭМА (60%). Из них, в 2-х случаях (у женщины с ПП плаценты и предлежанием сосудов пуповины, и у женщины с ПП и приращением плаценты (placenta accreta)) кровопотеря не превысила допустимые значения при операции КС, матки этим женщинам были сохранены. В остальных 4-х случаях (у трех женщин в ПП и у одной с низким расположением плаценты) – родоразрешение закончилось экстирпацией матки, причиной которой в трех случаях стало врастание плаценты (placenta increta) с возникновением в родах нарушения сократительной способности матки и большой кровопотери (более 3 литров), а в одном – инвазия миометрия и параметрия (placenta percreta).

После получения гистологических заключений обследования плацент и удаленных маток был произведен

анализ сравнения с данными МРТ, который показал, что во всех 4 случаях приращения плаценты гистологический диагноз совпал с заключением МРТ.

Обсуждение

В связи с ростом частоты родоразрешений методом КС и с увеличением материнского возраста, следует ожидать увеличения частоты нарушения прикрепления плаценты, так как они являются основными факторами риска развития данной патологии [32]. Требуется своевременная и точная антенатальная диагностика для уменьшения возникновения осложнений в родах (например, массивных кровотечений), а также планирования и проведения органосохраняющих операций. Анализ публикаций на тему патологической плацентации показал, метод магнитно-резонансной томографии эффективен в оценке степени приращения плаценты, что подтверждается и результатами гистологических заключений [21, 31, 33].

Вопрос об использовании гадолиний-содержащих МРКС для лучшей визуализации степени приращения плаценты во всем мире пока является спорным (Baughman W.C. et al., 2008), поскольку до конца не установлено влияние этих препаратов на плод, но известно, что они могут проникать через плацентарный барьер и циркулировать в амниотической жидкости [31, 33]. Многие авторы в своих работах отражают клинический опыт использования контрастного усиления при данной патологии и дают положительные отзывы, основанные на более четком контрасте между плацентарной тканью и миометрием. Они полагают, что риск развития патологии со стороны плода меньше риска диагностической ошибки при проведении МРТ плаценты, так как очень часто возникает сомнение о наличии приращения и степени врастания плаценты в стенку матки [19, 21]. В настоящей

работе описан только один случай применения динамического контрастного усиления, когда во время проведения исследования возникла неопределенность в степени приращения плаценты, и она разрешилась после получения постконтрастных МР-изображений. Таким образом, вопрос об использовании МРКС в рутинной практике МРТ плаценты в настоящее время остается открытым [31].

Заключение

Возможности МРТ в диагностике нарушений прикрепления плаценты обширны. К достоинствам метода следует отнести прекрасный межтканевой контраст, возможности прямого отображения нормальной анатомии и патологии с визуализацией мелких деталей в любой ориентации и толщине среза (до 1 мм), получение ортогональных и трехмерных изображений, а также специфическая характеристика изменений благодаря различным импульсным последовательностям и характеристикам изменения интенсивности сигнала.

Следует подчеркнуть, что данные МРТ полностью соответствовали гистологическим заключениям. Полученные результаты МРТ плаценты дали информацию, которая позволила специалистам планировать срок и объем родоразрешения (кесарево сечение с/без эмболизации маточных артерий).

Литература

1. Рязанов В.В., Иванов Д.О., Савицкий А.Г. и др. Способ диагностики «стертых» форм узкого таза, дистонии плечиков и тазово-головной диспропорции у плода // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 14–21.
2. Рязанов В.В., Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А. и др. Возможности магнитно-резонансной пельвиметрии в диагностике риска возникновения тазово-головной диспропорции и дистонии плечиков в конце III триместра беременности // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1: –С. 82–92.
3. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванов Д.О. и др. Диагностика «стертых» форм узкого таза методом магнитно-резонансной пельвиметрии // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1: С. 74–82.
4. Шмедык Н.Ю., Васильев В.Е., Рязанов В.В. и др. Магнитно-Резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики «стертых» форм узкого таза // Проблемы женского здоровья. 2012. 7 (2): 49–55.
5. Панов В.О., Труфанов Г.Е., Иванов Д.О. и др. Применение МРТ для диагностики нарушений развития легких у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 4: 90
6. Румянцев Н.Ю., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванов Д.О. и др. Возможности МРТ в ранней диагностике причин косолапости у детей раннего возраста // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 4: 101
7. 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: 119
8. Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Иванов Д.О. Современные возможности МРТ в определении соответствия размеров плода родовым путям в III триместре беременности // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 4: 24–25.
9. Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванов Д.О. МРТ плода: безопасно, информативно, доступно. Материалы «Невского Радиологического Форума». СПб. 2011. С. 45–46.
10. Ильин А.Б., Рязанов В.В., Иванов Д.О. Возможности МРТ в исследовании формы и размеров малого таза беременных // Материалы «Невского Радиологического Форума». – СПб., 2011. – С. 96–98.
11. Wu S., Kocherginsky M. Abnormal placentation: Twenty-year analysis. American J of obstetrics and gynecology 2004; 4: 1458–1461.
12. Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasouliotis SJ, Ezra Y. Placenta accreta—summary of 10 Years: a Survey of 310 Cases. Placenta 2002; 23: 210–214.
13. Miller D.A., Chollet J.A., Goodwin T.M. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete. Am J Obstetrics Gynecology 2007; 44: 210–214.
14. Oyelese Y, Smulian C. Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa. OBSTETRICS & GYNECOLOGY 2006; 107 (4): 927–941
15. Протопопова Т.А. Тактика ведения беременных и принципы родоразрешения при предлежании и миграции плаценты // Рос мед журн. 2003; 4: 48–50.
16. Chou M.M., Ho E.S.C., Lee Y.H. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by trasabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstetrics Gynecology 2000; 15: 28–35.
17. Медведев М.В. Пренатальная эхография. – М.: Реальное время, 2005. – С. 45–47.
18. Comstock C.H. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26: 89–96.
19. Warshak C.R., Eskander R, Hull A.D. et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis pf placenta accrete. Obstet Gynecol 2006; 108: 573–581
20. Dwyer B.K., Belogolovkin V., Tran L. et al. Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta. Sonography or Magnetic Resonance Imaging. J Ultrasound Med 2008; 27: 1275–1281
21. Jaraquemada J.M., Bruno C.H. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation and new findings. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84: 716–724
22. Самойлова Т.Е., Голубев В.А. Применение чрескожной артериальной эмболизации в акушерстве и гинекологии. Акуш и гин. 2005; 16: 9–11
23. Tan C.H., Tay K.H., Sheah K. et al. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accrete. Am J Roentgenol 2007; 8: 1158–1163
24. Karam A.K., Bristow R.E. Argon beam coagulation facilitates management of placenta percreta with bladder invasion. Obstet Gynec 2003; 102 (3): 555–556
25. Курцер М.А., Панин А.В., Суцевич Л.В. Перевязка внутренних подвздошных артерий как альтернатива гистерэктомии при массивных акушерских кровотечениях // Акуш и гин. 2005; 4: 12–15
26. Bodner L.J., Noshier J.L., Gribbin C. et al. Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006; 29 (3): 354–361
27. O’Brein J.M., Barton J.R., Donaldson E.S. The management of placenta percreta conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynec 1996; 175:(6):1632–1638
28. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Панова В.О. и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / Ред. Г.Т. Сухих. – М., 2009. – С. 113–126.
29. Lam G., Kuller J, McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accrete. J Soc Gynecol Investig. 2002; 9: 37–40
30. Lax A, Prince MR, Mennitt KW. et al. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. Magn Reson Imaging. 2007; 25: 87–93
31. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. Radiographics. 2008; 28: 1905–1916
32. Levine D., Barnes P.D., Edelman R.R. Obstetrics MR imaging. Radiology 1999; 211: 609–617
33. Masselli G., Brunelli R., Casciani E. Magnetic resonance imaging in the evaluation of placental adhesive disorders: correlation with color Doppler ultrasound. European Society of Radiology 2008; 7: 1292–1299

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА У БЕРЕМЕННЫХ

Овсянников Ф.А., Иванов Д.О., Савицкий А.Г.

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Овсянников Филипп Андреевич – к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ антенатальной патологии института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Д.О. Иванов** – д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Савицкий Алексей Геннадьевич** – д.м.н., заведующий НИЛ антенатальной патологии перинатологии и педиатрии института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, 197341, ул. Аккуратова, д.2, e-mail: sivers1@yandex.ru(Овсянников Филипп Андреевич).

Резюме.

Обследовано 168 беременных в различные периоды течения сифилиса. Было проанализировано течение беременности. Наличие антител в сыворотке крови к антигенам *Treponema pallidum* были использованы наборы recomBlot *Treponema* IgM и recomBlot *Treponema* IgG («Microgen», Германия). Комлекс иммунологического обследования больных включал: количество субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+ (Т-хелпер)-, CD8+(Т-киллер)-, CD16+, CD19+ и CD25+-лимфоциты), определение уровней сывороточных интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерферона- гамма(ИНФ-γ). При обследовании беременных с серорезистентностью чувствительность иммуноблотинга при выявлении IgG-антител составила 61,6% к 5 из трепонемных антигенов. У 38,4% больных метод иммуноблотинга продемонстрировал сомнительные результаты, так как выявлял антитела только к одному или двум из 5 трепонемных антигенов. У беременных, заболевших сифилисом с диагнозом «серорезистентность», выявлено повышение уровня ИНФ-γ в сыворотке крови, что может отражать преобладание иммунорегуляции по Th-1 типу в данной подгруппе. Полученные результаты можно использовать в дифференциальной диагностике скрытого сифилиса и серологической резистентности.

Ключевые слова: сифилис, диагностика, беременность, серорезистентность, иммуноблоттинг.

CLINICAL AND LABORATORY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SYPHILIS IN PREGNANT WOMEN

Ovsyannikov F.A., Ivanov D.O., Savitsky A.G.

Almazov Federal heart, blood and endocrinology centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Ovsyannikov F.A. – Senior Research Fellow Institute of Perinatology and Pediatrics FSI «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre». 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova 2, e-mail: sivers1@yandex.ru.

Abstract.

168 pregnant women to be infected with syphilis were observed within this research. To prove the presence of antibody in whey blood to antigenes *Treponema pallidum* we used sets recomBlot *Treponema* IgM and recomBlot *Treponema* IgG («Microgen», Germany). In immunological observations the following indexes were included defining number of lymphocyte subpopulations (CD3+, CD4+ CD8+, CD16+ – , CD19+ and CD25+-lymphocyte) and level in blood serum Interleukin-1β, Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-8 и INF-γ. *Treponema* tests in 100% of cases showed positive results, regardless of patients' category. An examination of pregnant women with serum resistance the immunoblotting sensitivity for detecting IgG-antibodies was 61,6%. In 38,4% of cases blotting showed uncertain results, because it detected antibodies to only one or two out of 5 treponemnyh antigens. Level of INF-γ for pregnant women with serum resistance increases, this reflects predominance of immune regulation of Th-1 type. Based on the results we offer general scheme of dealing with pregnant patients with suspected syphilis. These results can be used for differential diagnosis of latent syphilis, and serum resistance.

Key words: syphilis, diagnostics, pregnancy.

Статья поступила в редакцию 03.03.2012, принята к печати 12.04.2012.

Заболеваемость населения инфекциями, передающимися преимущественно половым путем (ИППП) неуклонно растет с каждым годом [1]. Исключением не становятся и женщины в период беременности. Эти инфекции занимают существенное место среди множества причин, вызывающих осложнения беременности и приводящих к внутриутробному инфицированию плода, с последующим развитием инфекционных процессов у новорожденного ребенка [2-8]. С другой стороны это увеличивает перинатальную заболеваемость, в том числе возникновение пороков развития, и смертность [9,10]. Одновременно с этим современное российское общество характеризуется кризисным состоянием демографического развития. В этой связи сохранение здоровья матери и ребенка является важной составной частью здравоохранения, имеющей первостепенное значение для формирования здорового поколения [11].

Известные трудности возникают в практике акушеров-гинекологов и дерматовенерологов при диагностике сифилитической инфекции, и, особенно, при отсутствии клинических проявлений, характерном для скрытого периода заболевания и серорезистентности [12].

До конца неразрешенной продолжает оставаться именно проблема серорезистентности – отсутствие негативации серологических реакций крови после полноценной терапии сифилиса. Неопределенные данные эпидемиологического анамнеза и клинического осмотра делают лабораторные методы решающими при установлении диагноза сифилис. В отношении исходов беременностей при серорезистентности данные литературы противоречивы. У женщин со стойко положительными серологическими реакциями, получивших полноценное лечение, отмечается все же значительное число самопроизвольных аборт, мертворождений, преждевременных родов, встречаются также случаи врожденного сифилиса [13]. Некоторые авторы отмечают повышенную инфекционную заболеваемость новорожденных, родившихся от серорезистентных женщин, тяжелыми перинатальными инфекциями в том числе сепсисом [14-16], а также другими формами неонатальной патологии [17-20]. Некоторые исследования указывают, что таким женщинам можно гарантировать рождение здорового потомства, если они во время беременности получали противoinфекционное лечение [21]. Тем не менее, эта важная проблема изучается фрагментарно, в соответствии с медицинским профилем исследователей, а проанализированные к настоящему времени работы не носят однозначного характера [22].

В этой связи имеет важное значение разработка новых диагностических технологий и расширение возможностей комплексного иммунологического и микробиологического обследования [23]. До настоящего времени четко не определена тактика взаимодействия врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и дерматовенерологов по профилактике врожденного сифилиса.

Несмотря на доказанную диагностическую информативность, методы выявления гуморальных иммунологических показателей при сифилисе не нашли широкого практического внедрения [24]. Во многом это связано с отсутствием обоснованных алгоритмов иммунологического обследования беременных при подозрении на си-

филис и рекомендаций по их использованию в терапии. Одним из возможных направлений совершенствования диагностики сифилиса у беременных является комплексное использование методов изучения общего иммунного статуса и специфического противомикробного иммунитета.

Доказано, что своевременная верификация диагноза и адекватная терапия позволяют улучшить исход беременности для матери и плода, снизить частоту перинатальной заболеваемости [25].

Материалы и методы исследования

Обследовано 168 беременных в различные периоды течения сифилиса. Проанализированы истории родов и истории развития новорожденных. Наибольшее количество женщин, обратившихся в кожно – венерологический стационар (66,7%) было представлено в группе с диагнозом «серорезистентность», выставленным на основании сохранившихся положительных серологических реакций на сифилис после ранее перенесенной инфекции.

Больные с доказанной сифилитической инфекцией (вторичный и ранний скрытый сифилис) распределились равномерно – 14,3 и 19,0% соответственно.

При обследовании пациентов использовались общие рутинные методы физикального, инструментального и лабораторного исследований. Диагноз сифилиса у всех больных был установлен на основе анамнеза, эпидемиологического обследования, данных клинического и лабораторного обследования, а также подтвержден положительными реакциями в стандартных серологических тестах (РСК с кардиолипидным и трепонемными антигенами, МРП, РПГА, ИФА, РИФ-абс. и РИТ).

Полученные результаты

Сыворотки крови новорожденных исследовались только в методах серологической диагностики. Наибольшее количество пациенток находилось на сроках беременности от 21 до 30 недель (55,9%), что отражает тенденцию к позднему обращению за медицинской помощью в данной группе.

Помимо клинических проявлений сифилиса у некоторых больных была выявлена сопутствующая, в том числе урогенитальная инфекционная патология. Трихомониаз был диагностирован у 9,5%, урогенитальный хламидиоз у 8,3%, гонорея у 4,8% пациенток. У 28% пациенток была выявлена микоплазменная инфекция, а у 22% – вирусный гепатит С.

Обследован 71 новорожденный, из которых у 2 детей диагностирован ранний врожденный сифилис и у 6 детей – скрытый врожденный сифилис.

Так как исключить наличие активной инфекции не представлялось возможным, всем беременным проводилось профилактическое лечение. У 59 женщин, в связи с поздним обращением, лечение было проведено в третьем триместре беременности. У 8 новорожденных на основании комплекса клинических, инструментальных и лабораторных данных новорожденным был поставлен диагноз врожденного сифилиса и проведено специфическое лечение. У остальных новорожденных проводилось

профилактическое лечение только на основании данных серологических исследований.

Иммунологические показатели у беременных с подозрением на сифилис

Основной задачей оценки состояния иммунной системы было выявление особенностей при наличии сифилиса и у беременных с серологической резистентностью. Трудности этого этапа исследования объяснялись тем, что состояние беременности само по себе является фактором, который оказывает существенную роль на функционирование иммунной системы.

Показатели, представленные в табл. 1, за исключением концентрации лейкоцитов, достоверно не отличаются как по сравнению со здоровыми беременными, так и в группах больных. Отличительными признаками скрытого течения сифилиса и серорезистентности являются более низкие показатели лейкоцитоза в периферической крови ($p < 0,05$).

Следует отметить, что показатели клеточного иммунитета не позволили обнаружить существенных отличий в группах пациенток. Обращает внимание достоверное повышение ИНФ- γ у пациентов с серорезистентностью (табл. 2).

Эффективность метода иммуноблоттинга (ИБ) при диагностике сифилиса у беременных

При обследовании больных с стандартными серологическими методами наименьшая чувствительность тестов с кардиолипновым антигеном была получена для пациентов с серологической резистентностью. Вероятно,

это связано с тем, что в данной группе с равной вероятностью могли присутствовать больные в периоде раннего или позднего скрытого сифилиса, а также пациентки с сохранением только положительных серологических реакций без присутствия возбудителя. Трепонемные тесты в 100% всех больных демонстрировали положительный результат, независимо от категории обследуемых. При обследовании беременных с серорезистентностью чувствительность иммуноблоттинга составила только 61,6%. У 38,4% больных метод иммуноблоттинга продемонстрировал сомнительные результаты, так как выявлял антитела только к одному или двум из 5 трепонемных антигенов. Так как в случае доказанного сифилиса у беременных в ИБ было закономерным обнаружение антител к трем и четырем трепонемным антигенам, то можно предположить, что снижение иммунореактивности исследуемых сывороток крови (уменьшение числа реагирующих с сывороткой крови трепонемных белков) является проявлением отсутствия инфекционного процесса. В этой связи дополнительно с результатами ИБ были сопоставлены результаты изучения иммунологических показателей. Как оказалось, в случае положительных результатов ИБ данные иммунологического обследования совпадали с таковыми при раннем скрытом сифилисе ($p > 0,05$). У пациенток с сомнительными результатами ИБ концентрация сывороточных ИЛ-1, ИЛ-2 и ИНФ- γ отличалась достоверным повышением ($p < 0,05$). Результаты обследования новорожденных от женщин с положительными результатами ИБ позволили в 2 случаях поставить диагноз скрытого врожденного сифилиса. Дети, рожденные женщинами с сомнительными результатами ИБ, признаков врожденной инфицированности не имели, за исключением положительных реакций в трепонемных тестах.

Таблица 1

Показатели иммунитета у беременных

Показатель	Здоровые (контроль), n = 16	Вторичный сифилис n = 24	Ранний скрытый сифилис n = 32	Серорезистентность, n = 112
Лейкоциты, $\times 10^6/\text{мл}$	$6,7 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,3^*$	$5,1 \pm 0,4^*$
Нейтрофилы, %	$54,2 \pm 1,2$	$52,1 \pm 4,3$	$49,7 \pm 2,3$	$51,7 \pm 3,1$
Лимфоциты, %	$33,7 \pm 1,1$	$29,5 \pm 3,9$	$32,1 \pm 2,2$	$31,4 \pm 2,3$
IgM, г/мл	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$
IgA, г/мл	$2,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$
IgG, г/мл	$14,7 \pm 1,1$	$14,2 \pm 3,8$	$15,3 \pm 2,5$	$14,9 \pm 4,3$

* $p = (p < 0,05)$.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у беременных (абс.)

Показатель	Вторичный сифилис, n = 24	Ранний скрытый сифилис, n = 32	Серорезистентность, n = 112
CD3+	$1,73 \pm 0,43$	$1,14 \pm 0,44$	$1,43 \pm 0,23$
CD4+	$1,17 \pm 0,45$	$0,66 \pm 0,12$	$0,97 \pm 0,32$
CD8+	$0,58 \pm 0,12$	$0,46 \pm 0,32$	$0,58 \pm 0,09$
CD16+	$0,39 \pm 0,10$	$0,43 \pm 0,12$	$0,42 \pm 0,11$
CD19+	$0,25 \pm 0,06$	$0,19 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,08$
CD25+	$0,07 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,01$
INF-гамма	$467 \pm 176^*$	$337 \pm 54,55$	$674 \pm 48,93^*$

* $p = (p < 0,05)$.

Заключение

Таким образом, положительные результаты ИБ свидетельствуют о наличии инфекционного процесса. По сравнению с традиционными методами выявления противотрепонемных антител ИБ характеризуется более высокой информативностью, позволяющей дифференцировать скрытое течение сифилиса от состояний, обусловленных сохранением специфических иммуноглобулинов после эффективного лечения. Выявление причин сохранения антителогенеза вне присутствия возбудителя возможно при расширении количества обследуемых и методов оценки иммунного статуса.

В результате проведенных исследований установлены особенности клинического течения сифилиса на фоне беременности, заключающиеся в преобладании скрытых форм инфекции. В структуре обследованных беременных с подозрением на сифилис большинство составляют женщины с сохранением стойких серологических реакций после полноценно проведенного специфического лечения.

Уменьшение числа реагирующих с сывороткой крови трепонемных белков подтверждает иммунореактивность исследованных сывороток крови. Особенностью скрытого течения сифилиса и состояния серорезистентности является более низкое количество лейкоцитов показатель периферической крови ($p < 0,05$). При серорезистентности достоверно повышается уровень сывороточного ИНФ- γ , что свидетельствует о смещении регуляции иммунного ответа по Th1-типу. У 38,4% больных с серорезистентностью данный тип регуляции подтверждается значимым повышением концентрации ИЛ-1 и ИЛ-2.

При обследовании беременных с подозрением на сифилис в методе иммуноблоттинга выявлена высокая диагностическая эффективность при вторичном и раннем скрытом сифилисе. Результаты обследования пациентов с серорезистентностью демонстрируют значительное число неопределенных результатов, обусловленных присутствием в исследуемых образцах сывороток крови антител не более чем к двум трепонемным антигенам.

Комплексное иммунологическое обследование, включающее определение показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также серологических маркеров в методе иммуноблоттинга отличается большей информативностью по сравнению с традиционным клинико-лабораторным обследованием ($p < 0,05$) и позволяют проводить эффективную профилактику врожденного сифилиса.

Литература

1. Аковбян В.А. Прохоренков В.И., Новиков А.И. и др. Сифилис (иллюстрированное руководство). М. Медицина. 2002. – 300 с.
2. Иванов Д.О. Профиль ante- и интранатальных факторов риска развития гипозэргического (А) и гиперэргического (Б) вариантов неонатального сепсиса у детей с различными сроками гестации. Сб. контрацепция и репродуктивное здоровье подростков. – СПб., 2002. – С. 71–77.
3. Федоров О.А., Иванова Л.И., Курзина Е.А., Иванов Д.О. и др. Особенности анамнестических данных у детей, пере-

несших реанимацию в период новорожденности. Материалы VI научно- практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – СПб., 2003. – С. 368–369.

4. Урусова А.Б., Иванов Д.О. Оценка здоровья женщин, дети которых находились в неонатальный период на отделении реанимации. Материалы второго российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». – М., 2003. – С. 296–298.

5. Урусова А.Б., Иванов Д.О. Здоровье женщин, дети которых лечились на отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных // Сборник «Новые методы диагностики, лечения, профилактики, реабилитации и медико-организационные проблемы педиатрии». – СПб., 2003. – С. 231–234.

6. Краснощекова Е.И., Смирнов А.Г., Иовлева Н.Н., Иванов Д.О. Диагностика и прогнозирование патологии мозга у плодов, перенесших неблагоприятные перинатальные воздействия. Материалы четвертого Российского конгресса Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия. – Тверь: Триада, 2007. – С. 148–150.

7. Жидкова О.Н., Иванов Д.О. Влияние здоровья женщин на развитие патологии периода новорожденности // Сборник материалов II междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – СПбПМА. – 2007. – С. 15–17.

8. Иванов Д.О., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Курзина Е.А. Влияние здоровья матери на развитие у детей патологии перинатального периода // Материалы IV Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2011. – С. 49–52.

9. Шабалова Н.Н., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Шемякина О.О. Анализ антенатальных факторов риска развития врожденных пороков внутренних органов у детей // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. – прил. 4. – С. 127–128.

10. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. – С. 6:98–104

11. Гусева С.Н. Медицинская иммунология. 2007. 9 (2) 226: 232

12. Baughn R.E., Demecs M., Taber L.H. et al. Epitope mapping of B-cell determinants on the 15-kilodalton lipoprotein of *Treponema pallidum* (Tppl5) with synthetic peptides. Infect. Immun. 1996. 64 (7): 2457–2466.

13. Борисенко К.К., Цераиди Н.Ф. Серологические и иммунологические аспекты сифилиса и СПИДа. Вестн. дерматологии и венерологии. 1991. – 11: 30–34.

14. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – № 5: – С. 46–56.

15. 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. 1 (1): 22–27.

16. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных // Новости фармакотерапии. – 2000. – № 7. – С. 62–72.

17. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // Детская медицина Северо-Запада. 2011. 2 (1): 68–91.

18. 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: 43–50.

19. Кувишинова Л.А., Шемякина О.О., Петренко Ю.В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинико-практические аспекты // Детская медицина Северо-Запада. 2010. 1 (1): 34–40.

20. *Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Трескина Н.А. и др.* Клинический случай врожденного гиперинсулинизма: диагностика и лечение // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. 1: 86–92.

21. Венерические болезни / Под ред. О.К. Шапошникова. — М.: Медицина. — 1991. — 544 с.

22. *Арбузова И.А., Колобов А.В., Соколовский Е.В.* Некоторые медико-социальные аспекты группы беременных, страдающих сочетанной инфекционной патологией // Русский журнал «ВИЧ/СПИД и родственные проблемы». 2000. 4 (2): :46–50.

23. *Борисенко К.К., Доля О.В., Лосева О.К., Туманова Е.Л.* Ранний врожденный сифилис: клиника, патоморфология, диагностика, лечение, профилактика. РМЖ. 1998. 6 (15): 24–28.

24. *Гражданцева А.А., Кочнева Р.В., Сиволобова Г.Ф. и др.* Исследование сывороток больных сифилисом методом иммуноферментного анализа с использованием рекомбинантных антигенов // Иммунология. 1998. 4: 20–23.

25. *Брико Н.И., Иваненко И.П., Громыко А.И., Тихонова Л.И.* Современная ситуация по болезням, передающимся половым путем в России и тенденция ее развития // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. 1: 4–7.

О МИОГЕННОМ МЕХАНИЗМЕ СИНХРОНИЗАЦИИ И КООРДИНАЦИИ СОКРАЩЕНИЙ УТЕРОМИОЦИТОВ ВО ВРЕМЯ РОДОВОЙ СХВАТКИ ЧЕЛОВЕКА

Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Иванов Д.О., Милль К.В.

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Савицкий Алексей Геннадиевич, д.м.н., заведующий НИЛ антенатальной патологии института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», e-mail: savitsky.60@mail.ru.

Резюме.

В статье подведены итоги многолетних исследований проблемы синхронизации и координации сократительной активности утеромиоцитов миометрия во время физиологической родовой схватки. Авторы полагают, что физиологической основой этих процессов является механорецепторный механизм обратной связи по растяжению – один из фундаментальных механизмов управления сократительной деятельностью утеромиоцитов миометрия человека в родах.

Ключевые слова: утеромиоцит, синхронизация и координация сокращений, механорецепторный механизм обратной связи по растяжению.

ON THE MYOGENIC MECHANISM OF SYNCHRONIZATION AND COORDINATION OF CONTRACTIONS UTEROMYOCYTE CONTRACTIONS DURING LABOR HUMAN

A.G. Savitsky, G.A. Savitsky, D.O. Ivanov, C.V. Mill

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: savitsky.60@mail.ru (Alexei G. Savitsky – the Chief of the research Laboratory of Antenatal Pathology and Pediatrics Perinatology of Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

In article are summed up long-term researches of a problem of synchronization and coordination of contractile activity myocytes of myometrium during physiological patrimonial fight. Authors believe that a physiological basis of these processes is mechanoreceptor a feedback mechanism on a stretching – one of fundamental mechanisms of management of contractile activity myocytes of myometrium the person in sorts.

Key words: myocyte myometrium, synchronization and coordination of reductions, mechanoreceptor a feedback mechanism on a stretching.

Статья поступила в редакцию 25.03.2012, принята к печати 15.04.2012.

Введение

В отечественном акушерстве (учебники, руководства, монографии и т.д.) терминологическое понятие «синхронизация» в рамках обозначенной проблемы используется в двух смысловых значениях.

Первое предусматривает одновременную, согласованную реализацию конкретного сократительного цикла функциональными элементами миометрия, а, второе, наоборот – одновременную согласованную реализацию разных по знаку фаз сократительного цикла этих же самых функциональных элементов миометрия. Например, в первом случае все утеромиоциты, принадлежащие к

определенному сообществу (пучку, слою или отделу миометрия) сокращаются одинаково, то есть, одновременно согласованно реализуют свою конкретную временную и силовую программу сократительного цикла. Во втором случае – наоборот, часть миоцитов, принадлежащая одному сообществу, например, локализованных в продольно расположенных пучках может сокращаться, а другая часть, расположенная в пучках с циркулярной, поперечной ориентацией – синхронно расслабляться и наоборот [1–5].

Терминологическое понятие «координация» чаще всего используется в пояснении сути биологического события, заключающегося в том, что разные сообщества

сократительных элементов миометрия во время родовой схватки реализуют свои силовые и временные программы *по определенному, заранее регламентированному порядку*.

Типичный пример – тройной нисходящий градиент, суть которого состоит в том, что во время физиологической родовой схватки утеромиоциты дна матки сокращаются сильнее и дольше миоцитов тела, а эти, в свою очередь, сокращаются сильнее и дольше, чем миоциты нижнего сегмента [1–5]. Уточнение смысловой сущности этих терминологических понятий необходимо, прежде всего, потому, что через них реализуются официальные представления о фундаментальных механизмах управления сократительной деятельностью двухсотмиллиардного сообщества утеромиоцитов миометрия, что и создает иллюзию понимания генеза родовых сил.

Основной целью настоящей статьи является изложение итогов наших многолетних исследований механизмов «синхронизации» и «координации» сокращений утеромиоцитов миометрия во время физиологической родовой схватки. Все материалы, изложенные в этой статье, опубликованы, и по каждому вопросу, который будет обсужден в ней, будет дана контактная ссылка.

Дизайн статьи соответствует идеологии и методологии проводимых нами исследований: функциональная морфология – физиология миометрия – модельный эксперимент – формирование представлений.

Об уровнях функционально-морфологической организации миометрия рожавшей матки человека

Основу этой иерархической морфофункциональной организации миометрия рожавшей матки человека составляет утеромиоцит – элементарная сократительная единица, первичный или малый цилиндрический пучок – первичная сократительная единица; первичный или малый цилиндрический пучок – первичная сократительная единица; пластоподобный или большой цилиндрический пучок – функциональный сократительный модуль миометрия; наружный и внутренний слой миометрия тела матки; контракционное кольцо, разделяющее рожавшую матку человека на два функциональных отдела.

Утероцит. Это высокоспециализированная гладкомышечная клетка, которая на протяжении беременности увеличивает свой объем примерно в 20 раз (с 200 до 4000 мкм). Мы подтвердили, что число миоцитов в миометрии не беременной женщины, равно примерно 2×10^{11} , в конце беременности возрастает *исключительно* за счет уникального процесса «гипертрофии покоя» утеромиоцитов, который и приводит к увеличению их размеров, массы и объема [6–10].

В отличие от так называемой «рабочей гипертрофии», обусловленной необходимостью постоянного преодоления возрастающей нагрузки, «гипертрофия покоя» проявляется в процессе реальной гипертрофии утеромиоцита только в условиях подавленной фазной сократительной активности клетки [6–10]. Хорошо известно, и мы это подтвердили в ряде модельных экспериментов, что утеромиоцит принадлежит к тому типу гладкомышечной ткани, которая обладает способностью

к спонтанной ауторитмике [6–12]. В утеромиоците существует свой собственный внутриклеточный аппарат активации регуляции спонтанной сократительной активности, которую в условиях эксперимента можно выявить и изучать в условиях даже полностью отсутствующего внешнего влияния на клетки различных «гуморальных факторов» [6–12]. Но это вовсе не означает, что в организме женщины этот аппарат функционирует автономно, изолированно от разного рода внешних по отношению к утеромиоциту влияний. Подготовленный к родам гипертрофированный утеромиоцит способен производить полезную внешнюю работу, создавая линейные натяжения вдоль оси клеток при сокращении его миофибрилярного аппарата. Поскольку процесс «гипертрофии покоя» во время беременности сопряжен с процессом его возрастающего по мере увеличения объема плодамниотического комплекса, то, как оказалось, этот физический фактор высшего воздействия на утеромиоцит во многом определяет не только параметры ауторитмики, но и активизирует механорецепторные свойства клетки [7, 10, 11, 13, 14, 17, 18]. В своих аналоговых модельных экспериментах, при которых мы использовали полоски изолированного миометрия, равные примерно $1 : 1 \times 10^5$ – $1,2 : 1 \times 10^5$ от объема мышечной оболочки рожавшей матки, мы смогли четко доказать, что:

9. если исходную длину, находящегося без нагрузки утеромиоцита принять за L_0 , то при его растяжении до $2L_0$ утеромиоцит *спонтанно* активизирует свою фазную сократительную активность и повышает уровень тонического напряжения.

10. именно при $2L_0$ утеромиоцит из рожавшей матки человека демонстрирует параметры сократительного цикла (время сокращения и время расслабления) аналогичного изометрическому сокращению матки в родах и демонстрирует механизм изометрического линейного натяжения на пике сокращения.

11. именно при степени растяжения утеромиоцита равной $2L_0$ максимально активируются его механорецепторные свойства – чувствительность его механорецепторного аппарата к воздействию импульса дорастяжения возрастает до максимума.

12. воздействие импульса дорастяжения на утеромиоцит с активированной фазной активностью приводит к разному биомеханическому эффекту, обусловленному временем его воздействия. Если импульс дорастяжения воздействует на миоцит, находящийся в фазе сокращения, то скорость увеличения напряжения начинает возрастать. Если импульс дорастяжения воздействует на утеромиоцит находящийся в фазе расслабления, то это может вызвать сокращения клетки (экстрасистолу). Если же импульс дорастяжения воздействует на утеромиоцит, находящийся в паузе между сокращениями, то он может вызвать появление внеочередного сокращения (полисистолия).

Таким образом, приведенные нами исследования [7–9, 14, 15] показали, что утеромиоцит является элементарной сократительной единицей миометрия рожавшей матки человека, функциональные механические свойства которого во многом определяются как *фактором исходной степени растяжения клетки так и влиянием на нее импульсов дорастяжения*.

Первичный или малый цилиндрический пучок

Как только в фетальной матке (примерно 32 неделя фетальной жизни) появляются утеромиоциты сократительного фенотипа все элементарные сократительные единицы с помощью соединительнотканной «упряжки» объединяются в первичные цилиндрические пучки. Первичный или малый цилиндрический пучок – это специальная форма организации гладкомышечной ткани матки, позволяющая *суммировать и синхронизировать* линейные натяжения соприкасающихся клеток. Гексагональная упаковка клеток в пучке и их линейное, вдоль оси пучка, расположение, довольно жесткая фиксация локализации клеток соединительнотканными элементами, определяющими их «место» в пучке создаёт особого рода сократительную структуру, в которой утеромиоциты связаны между собой тремя видами контактов. Они контактируют между собой с помощью элементов соединительнотканной «упряжки», с помощью контактов «конец – в конец» – это плотные с высоким омическим сопротивлением контакты – «нексусы», и с помощью, так называемых, щелевых контактов (gap-junction), которые соединяют рядом расположенные клетки только в том случае, если расстояние между оболочками плазмемными менее 20 нм. Малый цилиндрический пучок имеет собственную соединительнотканную оболочку. Необходимо подчеркнуть, что к началу родов все структурные элементы малого цилиндрического пучка растянуты до $2L_0$, количество щелевых контактов между утеромиоцитами возрастает, но «объединяет» *только часть* клеток между собой и в составе тканей пучка полностью отсутствуют элементы нервной системы (проводники, окончания). Мы полагаем, что первичный или малый цилиндрический пучок, является первичной основной сократительной функциональной единицей, функционирование которой и определяет направление сократительной деятельности матки в родах [8, 9].

Большие цилиндрические или пластоподобные пучки миометрия – это структуры следующего уровня морфофункциональной организации рождающей матки человека [8, 9].

Пластоподобные пучки напоминают ленту, ширина которой может достигать 1 мм. Эти пучки расположены снаружи под самой висцеральной серозой тела матки и скорее относятся к ее «сократительной системе», чем к силовому миометрию. Основу пластоподобных пучков составляет сообщество малых цилиндрических пучков, расположенных параллельно его основанию в несколько рядов. Каждый из пластоподобных пучков имеет две точки анатомической фиксации. Одна, нижняя, локализуется в зоне контракционного кольца, другая, верхняя – в области маточных углов. Расположение этих пучков в миометрии на большей части тела матки косопродольное, с переходом в спиральное у точек анатомической фиксации. Мы установили, что длина многих цилиндрических пучков, составляющих основу пластоподобного пучка, аналогична длине последних. При этом каждый малый цилиндрический пучок имеет отдельный соединительнотканый футляр, отделяющий его от «соседей». К началу родов все структурные элементы пластоподобного пучка растянуты до $2L_0$. По мере уменьшения

объема полости тела матки и сокращения площади ее брюшинного покрова все структурные элементы пластоподобных пучков укорачивают свою длину в основном за счет феномена «гофрирования», а миоциты за счет реального уменьшения своих линейных размеров. Силовую основу миометрия рождающей матки человека составляют большие цилиндрические пучки, которые и являются функциональными сократительными модулями. Они состоят из довольно плотно упакованных нескольких десятков малых цилиндрических пучков, расположенных вдоль оси большого цилиндрического пучка, по спирали, величина шага которой зависит от степени растяжения пучка. Утеромиоциты, локализованные в разных цилиндрических пучках, не имеют между собой каких-либо контактов. То есть, большой цилиндрический пучок так же как пластоподобный пучок являются сообществом первичных сократительных элементов, длина которых сопоставима с длиной сократительного модуля, а элементарные сократительные единицы контактируют между собой только в пределах малых цилиндрических пучков. Причем количество непосредственно соединяющих утеромиоциты контактов (gap-junction) явно недостаточно, чтобы считать единым функциональным синцитием даже сообщество утеромиоцитов, входящих в состав малого цилиндрического пучка. Большие цилиндрические пучки в миометрии женщины в родах представлены двумя видами. Первый вид представляют пучки, имеющие конечные анатомические точки фиксации – верхние в зонах трубных маточных углов, круглых связках и собственных связках яичника, нижние – в зонах фиксирующего аппарата матки (кардинальные, крестцово-маточные, лонно-пузырно-маточные связки). Большая часть этих пучков составляют основу наружного мышечного слоя тела матки. Второй вид больших цилиндрических пучков составляет основу внутреннего ленточного слоя тела матки, участвует в формировании контракционного кольца и составляет основу нижнего сегмента матки. Конечные точки фиксации у этих модулей, верхние, совпадают по локализации с конечными точками фиксации модулей первого вида, а нижние точки фиксации локализованы в зоне истмико-цервикального соустья. Определенная часть модулей этого вида одновременно «участвует» в структурах и наружного и внутреннего слоев матки, переходя из слоя в слой и образуя на их «границе» особого рода рыхлую, пещеристого вида трехмерную структуру, в которой локализуется гигантское по объему сосудисто – венозное депо – раздельный венозный синус.

Наши исследования растянутого как *insitu* миометрия рождающей женщины показали, что большие цилиндрические пучки, как наружного, так и внутреннего мышечного слоя *тела матки* по особенностям миоархитектоники тождественны. В обоих слоях ход этих пучков создает трехмерную сетчатого вида структуру. Трехмерность этой структуры обеспечивается трехкратным пересечением модулей, переходящих в плоскости поверхности тела матки справа – налево и наоборот, и миграцией некоторых модулей из слоя в слой по радиальному направлению [7–10, 13, 15]. Морфологическое значение наружного и внутреннего слоев миометрия тела матки обусловлены не различиями их миоархитектоники, а

«размещением» в тканях внутреннего слоя объёмного венозного депо [7–10, 13, 15].

Большинство больших цилиндрических пучков, локализующихся в обоих слоях тела матки, перед тем как «закрепиться» в нижней точке фиксации (наружный слой) или принять участие в формировании нижнего сегмента (внутренний слой) образуют в области истмико-корпорального соустья особого рода кольцевидную структуру – контракционное (констрикционное) кольцо, состоящее из полупетель переплетающихся между собой частей больших цилиндрических пучков при их «переходе» к месту нижней точки фиксации. Именно это обстоятельство образует кольцевую структуру, разделяющую полость матки на два функциональных отдела. Большая часть больших цилиндрических пучков, приняв участие в образовании контракционного кольца, из внутреннего первичного слоя переходит в ткань нижнего сегмента. Тут они образуют двухмерную сетчатого вида структуру с преимущественно косопоперечным ходом пучков. Все большие цилиндрические пучки, образующие мышечную основу нижнего сегмента матки, имеют нижнюю точку фиксации в области истмико-цервикального соустья [6–10, 13, 15].

То есть, к началу родов миометрий имеет три «внешних» уровня морфофункциональной организации: трехмерное тело матки, кольцевидную структуру контракционного кольца и двухмерную структуру нижнего сегмента, организованными *функциональными сократительными модулями*, которые на своих отдельных участках могут «принадлежать» и дну, и телу матки с переходом из наружного во внутренний мышечные слои и обратно, и контракционному кольцу, и структурам нижнего сегмента матки [8, 9, 15].

Иными словами, вся силовая структура всех трех морфофункциональных отделов рождающей матки человека построена из одних и тех же функциональных сократительных модулей – больших цилиндрических пучков, которые на всем своем протяжении от одной точки анатомической фиксации до другой, являются одним в морфологическом смысле образованием.

Согласно нашим исследованиям все функциональные сократительные модули во всех функциональных отделах рождающей матки человека не имеют каких-либо связывающих структур – они разобщены, их отделяют друг от друга довольно мощные соединительнотканые футляры [9].

Что же их объединяет? Безусловно, принадлежность к мышечной оболочке матки, в которой каждый из них жестко фиксирован. Функционирование в едином гуморальном пространстве матки, которое обеспечивает нахождение каждого функционального сократительного модуля в одинаковых условиях гомеостаза. Одинаковая степень растяжения каждого из сократительных модулей, входящих в состав конкретного морфофункционального отдела матки.

Проведенные, в том числе и нами, специальные исследования позволили прийти к однозначному выводу: при физиологическом течении первого периода родов полость тела матки и полость нижнего сегмента действительно функционально разделены [8–10, 15].

Хорошо известно, что внутриполостное давление в функциональных отделах матки можно рассматривать

как функцию линейных натяжений в функциональных сократительных модулях, составляющих оболочку этих полостей. При одновременном раздельном измерении динамики внутриамниотического давления в полостях тела и нижнем сегменте матки, разделенных во время физиологической схватки констрикционным эффектом контракционного кольца, было установлено следующее:

9. В паузе между схваток давление в полости тела матки выше, чем в полости нижнего сегмента. С началом сокращения мышечной оболочки матки (систола схватки) давление в полости ее тела возрастает по мере увеличения величины тангенциального напряжения оболочки тела матки и достигает определенного максимума на пике схватки.

10. В полости нижнего сегмента давление начинает возрастать с некоторой задержкой (на 2–5 сек.), но скорость генерации давления выше, чем в полости тела матки. Величина давления в обеих полостях сравнивается при достижении величины 27–30 мм рт. ст., но, поскольку скорость прироста давления в полости нижнего сегмента остаётся более высокой, к одномоментно достигаемому пику схватки давление в полости нижнего сегмента оказывается более высоким, чем в теле матки (рис. 1).

Наличие этого абсолютно доказанного многочисленными исследователями феномена, характеризующего особенности биомеханики именно физиологической родовой схватки, является столь же абсолютным свидетельством того, что мышечные оболочки тела матки и ее нижнего сегмента сокращаются в разных режимах [8–10, 15].

Какие факторы или механизмы понуждают различия части единого в морфологическом смысле образования – фундаментального сократительного модуля, одновременно «принадлежащего» и оболочке тела матки и контракционному кольцу и области нижнего сегмента сокращаться в систолу схватки в разных режимах?

Наши аналоговые модельные эксперименты с изолированным миометрием рождающей матки человека, во многом уникальные до наших дней, проводились при использовании полосок мышцы размерами 10х1 мм, то есть очень тонкой полоской, составляя от $1 : 1 \times 10^5$ – $1,2 : 1 \times 10^5$ объема мышечной оболочки матки.

Идеология исследования с использованием минимальных размеров препарата основывалась на утверждении лауреата Нобелевской премии Хилл [16] о том, что изолированная полоска мышцы может «поведать» о фундаментальных механических свойствах всей мышцы. Такой размер препарата (60 миоцитов по длине около 450 малых цилиндрических пучков в плоскости) мог стать «симулятором» части функционального сократительного модуля. Технологические детали и методики этих экспериментов мы подробно описывали ранее [8–13, 15, 17, 18].

В итоге проведенных экспериментов было установлено, что:

- Все взятые в опыт полоски независимо от места их иссечения (дно, тело матки, контракционное кольцо, нижний сегмент), в условиях суперфузии азированным CO_2 раствором Кребса после полуторачасового отмыва при растяжении до $2L_0$ демонстрировали одинаковую по

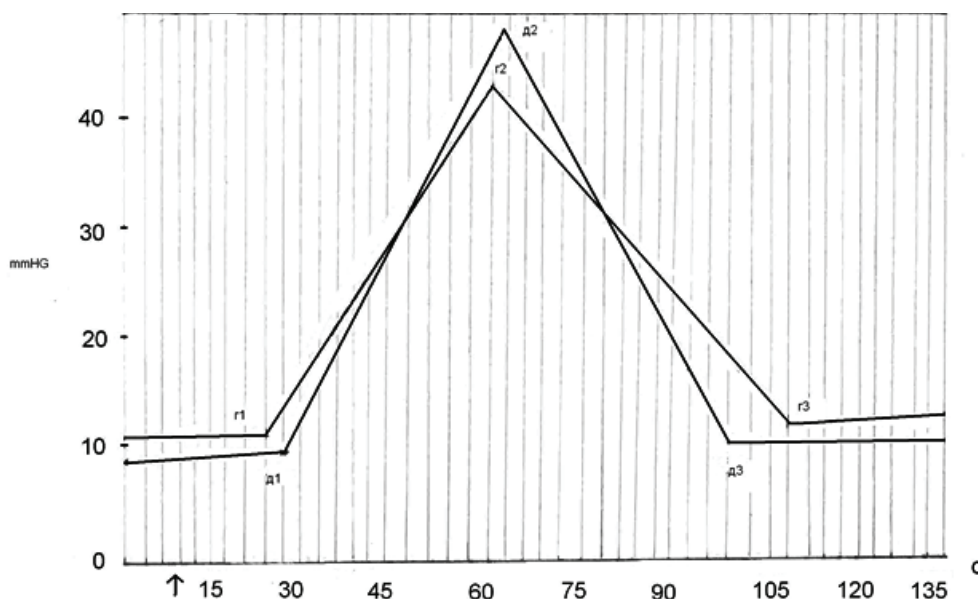


Рис. 1. Динамика внутриполостного давления в теле и нижнем сегменте матки при физиологической родовой схватке (схема): r1, r2, r3 — динамика давления в полости тела матки; д1, д2, д3 — динамика давления в полости нижнего сегмента

параметрическим характеристикам спонтанную фазную сократительную активность; одинаково реагировали как на импульсы растяжения, так и на импульсы дорастяжения; одинаково реагировали на все виды внешнего воздействия — удары электрического тока, воздействие утеротонических и утеролитических средств и т. д.

• Параметры спонтанной и индуцированной активности полосок строго соответствовали степени их растяжения.

Таким образом, мы еще раз смогли убедиться в том, что все элементарные сократительные единицы миометрия рожавшей матки женщины функционально гомогенны. А причину того, что некоторые части одного и того же функционального сократительного модуля могут иметь несколько различающиеся по параметрическим характеристикам особенности фазной активности, нам удалось выяснить при следующем эксперименте.

Были использованы три варианта опытов (рис. 2)

В первом (рис. 2, а) две одинаковых по метрическим характеристикам полоски миометрия, удаленной во время родов матки помещались в одну перфузионную камеру.

Обе полоски иссекались из одного фрагмента миометрия. Они крепились в камере рядом. Обе находились в одной гомеостатической среде и подвергались синхронному растяжению до $2L_0$. Сокращения регистрировались в изометрическом режиме. Как видно на рисунке 2А спонтанная сократительная активность каждой полоски имела свой параметрический режим. И это несмотря на то, что обе полоски были иссечены из одного участка миометрия, находились в одной гомеостатической среде, были одновременно и синхронно растянуты до удвоения длины. Никакими внешними воздействиями (введение в перфузат различных веществ, воздействие электрического тока и пр.) синхронизировать фазную активность полосок не удалось.

Может быть причиной этому явилось отсутствие морфологической связи между ними?

По доминирующей до сих пор концепции в основе синхронизации сокращений разных отделов миометрия лежит электрический сигнал, генерируемый пейсмей-

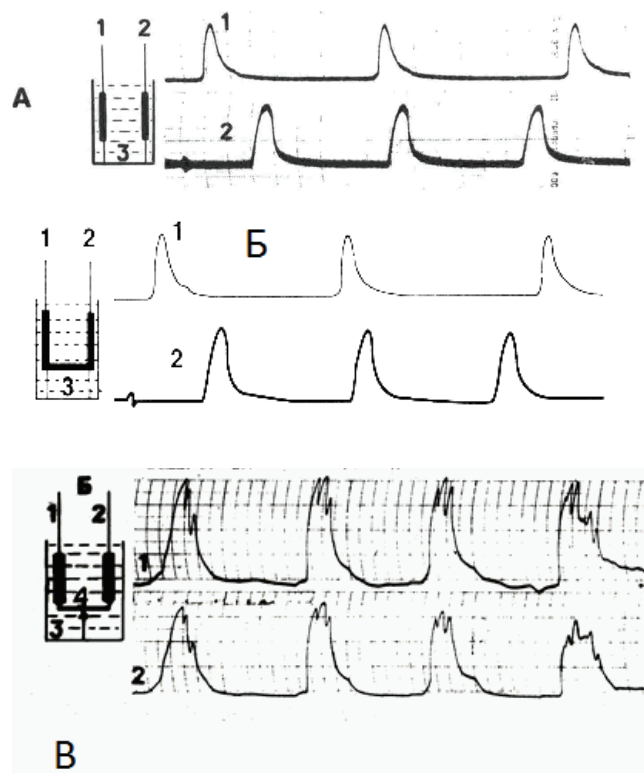


Рис. 2. О значении феномена прямой механической связи в организации синхронного сокращения миометрия рожавшей матки человека:

1–2 — полоски миометрия фиксированные к дну перфузионной камеры (А). Справа — 1–2 запись сокращений полоски миометрия; Б — фиксация к дну перфузионной камеры (3) горизонтальной части единой полоски миометрия; 1–2 вертикальные части этой полоски. Справа 1–2 запись сокращений вертикальных частей одной полоски; В — фиксация разных полосок (1–2) миометрия на концах коромысла (4), центр которого фиксирован к дну перфузионной камеры. Справа — запись синхронного сокращения обеих полосок (1–2)

кером, который распространяясь по ткани, активирует фазы сокращения утеромиоцитов.

Но для того, чтобы подобный сигнал распространялся, нужна «система проведения» его в ткань, т.е., нужна её морфологическая непрерывность.

В следующем опыте (рис. 2, б) такая система была смоделирована. В одной камере была фиксирована одна, с утроенной длиной полоска, два конца которой были закреплены вертикально, а, соединяющий их средний отдел полосок остался в горизонтальном положении. При таком расположении полосок обе вертикальные ее ветви были синхронно растянуты до $2L_0$. При этом горизонтальная часть полоски растяжению не подвергалась. Растягивающие усилия не могли преодолеть сопротивление точки фиксации ее вертикальных ветвей. Как видно из рис. 2, б спонтанная фазная активность в каждой из вертикально расположенных ветвей имела свои параметрические характеристики. То есть, только наличие морфологической неразрывности полости не смогло обеспечить синхронизацию физической активности ее вертикальных частей, несмотря на то, что электрическая проходимость тканей была сохранена.

Третий вариант опыта позволил выявить условия, при которых механизм синхронизации фазной активности утеромиоцитов функционирует «безотказно». Обе полоски, приготовленные из фрагментов миометрия, иссечены из задних слоев и отделов миометрия, например, из наружного слоя дна матки и ее нижнего сегмента крепились не ко дну перфузионной камеры, а к концам коромысла, которое уже за центр крепилось к ее дну. Коромысло изготовлено из диэлектрика и обладало непреодолимой жесткостью для растяжения усилиями, которые вырабатывали полоски мышцы на максимуме изометрического сокращения. То есть, коромысло не обеспечивало наличия морфологической, в том числе электрической связи между полосками. Оно создало систему жесткой *прямой механической связи*. Как видно на рис. 2, в именно эти условия – *наличие прямой механической связи между полосками* мышцы оказалось решающим для синхронизации фазной активности двух полостей мышцы, не имеющих между собой морфологической или электрической связи. Только такой вид связи обеспечивает мгновенную трансляцию импульса дорастяжения с полоски на полоску, что, при активированном механорецепторном механизме обратной связи по растяжению и приводит их к синхронному сокращению.

Итак, перенося итоги проведенных нами исследований, на функционирующий в родах миометрий женщины, мы должны признать, что в основе механизма синхронизации сократительной деятельности утеромиоцитов лежат чисто миогенные факторы, а именно:

активированная фазная синхронная активность утеромиоцитов

активированный механорецепторный механизм обратной связи по растяжению миоцитов.

наличие прямой механической связи между оптимально растянутыми утеромиоцитами.

Вернувшись к оценке итогов опыта номер 2, мы должны обратить внимание на то, что препятствием для свободной трансляции импульса дорастяжения по полоске мышцы служит её перегиб и петля, фиксирующая место перегиба к дну камеры.

Нетрудно догадаться, что опыт номер 2 можно рассматривать как некий аналог условий, существующих в рождающей матке человека.

Как видно на предложенной схеме (рис. 3) модуль всегда имеет две анатомические точки фиксации, которые являются его морфологическими концами, то есть, точками приложения импульса силы, который возникает при активации его сократительных элементов. Однако в месте перехода модуля в контракционное кольцо и в месте его выхода из него создаются биомеханические условия, которые становятся местом сопротивления трансляции импульса силы.

Перегиб самого модуля, его перехлест с другими модулями, имеющими анатомические точки фиксации в фиксирующих связках матки, создают функциональную точку фиксации конкретной части модуля, которая, не перерывая анатомические связи ткани, тем не менее, создает условия прерывания прямой механической связи между отдельными его частями. В конкретном случае возникали три самостоятельных функциональных центра модуля, между которыми нет прямой механической связи: участок, локализованный в теле матки, в тканях контракционного кольца и в тканях нижнего сегмента. При этом модуль сохраняет свою анатомическую структуру на всем протяжении от одной до другой анатомической точки фиксации. В этой связи необходимо уточнить существо ряда ещё малоизученных обстоятельств. Простое смещение анатомической или функциональной точки фиксации предполагает деформацию ее тканей (растяжение) под влиянием усилия, которое генерирует-

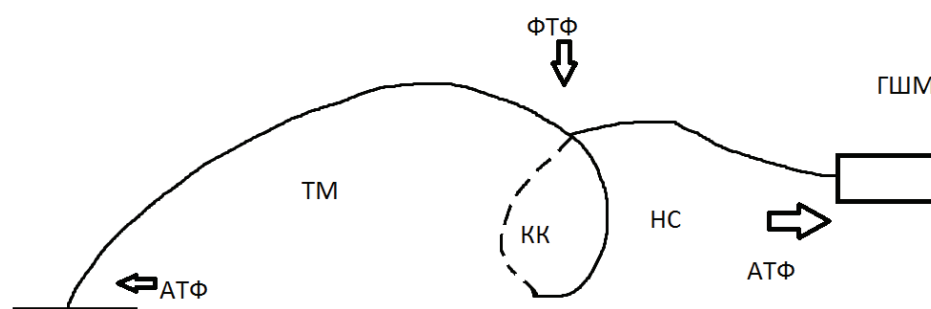


Рис. 3. Схема деления функционального сократительного модуля миометрия одновременно локализованного во внутреннем мышечном слое тела матки, контракционном кольце и нижнем сегменте.: ТМ – тело матки; КК – контракционное кольцо; НС – нижний сегмент; ГШМ – губа шейки матки; АТФ – анатомическая точка фиксации; ФТФ – функциональная точка фиксации

ся в сокращающем модуле. Наши исследования показали, что в условиях оптимального растяжения ($2L_0$) изометрический максимум линейных натяжений в модуле как при спонтанном так и индуцированном сокращении *не превышает 10 н/см*. А для того, чтобы начался процесс растяжения (деформации), который необходим для смещения функциональной точки фиксации и, следовательно, преодоления её сопротивления прохождению импульса силы, *необходимо усилие порядка 40 н/см²*. Это обстоятельство *предопределяет* возможность сокращения миометрия *только в изометрическом режиме*, то есть при сохранении длины его сократительных элементов *на протяжении всей систолы схватки*. Учитывая криволинейность расположения каждого функционального сократительного модуля в толще мышечной оболочки матки, вся энергия сокращения элементарных сократительных единиц конвертируется в вектор силы направленной по радиусу кривизны модуля, то есть в центр каждой функциональной полости, и, следовательно, во внутриполостное давление. Создается уникальная биомеханическая система взаимодействия функциональных сократительных модулей конкретного функционального отдела миометрия и подлежащей «гидравлической среды», которую формируют заполненные кровью венозные депо, интервиллзное пространство, плацента, околоплодные воды и части плода, расположенные в полости конкретного функционального отдела матки.

Увеличение линейных натяжений в сокращающемся в изометрическом режиме модуле генерирует силу, направленную по радиусу его изгиба в центр полости, заполненную «гидравлической средой». То есть, эта сила стремится уменьшить радиус изгиба модуля, а практически несжимаемая и «сверхупругая» «гидравлическая среда» генерирует в ответ силу противодействия ее деформации, которая оказывается равной деформирующей силе и направленной по тому же радиусу, но в обратном направлении. То есть, эта сила стремится увеличить радиус изгиба модуля. Вот поэтому давление в полости амниона всегда равно давлению в толще мышечной оболочки матки [8, 9, 15]. Но эта система взаимодействия «гидравлической среды» и функциональных сократительных модулей, входящих в состав мышечных полосок конкретного функционального отдела рождающей матки, создаёт особую гидравлически опосредованную форму прямой механической связи, объединяющее всё сообщество сократительных элементов этого отдела матки.

«Гидравлическая среда» становится биомеханическим аналогом коромысла из третьего варианта нашего модельного аналогового эксперимента (рис. 2, в). Любое напряжение одного функционального сократительного модуля немедленно приводит к повышению внутриполостного давления, которое генерирует импульс дорастяжения для другого сократительного модуля, входящего в состав мышечной оболочки конкретного функционального отдела матки.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют утверждать, что механизм синхронизации сокращений сократительных элементов миометрия в рождающей матке человека генетически детерминирован и является внутренней сущностью утеромиоцитов. В его основе лежит механорецепторный механизм обратной связи по растяжению [8–10, 13, 14, 17–19].

Что касается проблем *координации сокращений различных структурных элементов миометрия* во время родовой схватки человека, то такой проблемы, по нашему мнению, нет. Она является переходной моделью, которая в период отсутствия реальных фактов о работе миометрия в родах, имела предположительный характер. Она не имеет никакой доказательной базы [1–5], и может лишь служить поводом для разработки и обсуждения очень важной, но еще мало изученная проблемы *координации работы* различных функциональных отделов матки человека в родах, в частности, проблемы истмико – цервикальных, истмико-корпоральных взаимоотношений в родах [8, 9, 14, 15, 18–23].

Эти проблемы находятся на ином уровне понимания биомеханизма родовой схватки и должны обсуждаться с позиций доказательности и объективности имеющихся фактов. Тем не менее, открытые нами закономерности должны учитываться при проведении терапии беременным, роженицам и родильницам [24–30], поскольку позволяют профилактировать рождение детей с тяжелой перинатальной патологией [31–34].

Литература

1. Абрамченко В.В. Активное ведение родов: Руководство для врачей. – СПб.: Спецлит, 1999. – 668 с.
2. Айламазян Э.К. Акушерство: Учебник для медицинских ВУЗов. – СПб.: Спецлит, 2007. – 634с.
3. Акушерство: Учебник / Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, А.Н. Стрижаков и др.; под. ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 2002. – 816 с.
4. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 1200 с.
5. Акушерство: Руководство / И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И.О. Макаров. – М.: Медицина, 2006. – 848 с.
6. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. О гиперплазии миометрия // Детская медицина Северо-Запада. 2011 – 1 (1): 15–21.
7. Савицкий Г.А. Растяжение и гипертрофия гладкомышечных элементов миометрия во время беременности. Вопросы охраны материнства и детства. 1987. 32 (6) :48–49.
8. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 287 с.
9. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Родовая схватка человека. Клинико-биомеханические аспекты. – СПб.: СПб ЭЛБИ, 2010. – 240 с.
10. Савицкий Г.А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. – Кишинев: ШТИИИЦА, 1988. – 112 с.
11. Шелковников С.А., Савицкий Г.А., Абрамченко В.В. Спонтанная сократительная активность полоски миометрия в зависимости от степени растяжения // Физиология человека. 1986. 12 (6): 1016–1020
12. Шелковников С.А., Савицкий Г.А., Чириков М.Н. Соотношение между силой и укорочением при сокращении миометрия человека. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины / Ред. Э.К. Айламазян. – СПб., 1994. – С. 235–238.
13. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. О некоторых фундаментальных механических свойствах миометрия // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. 2: 12–16.
14. Савицкий Г.А., Шелковников С.А. Растяжение и механизм синхронизации сокращений схватки. – Кишинев: ШТИИИЦА, 1983. – 118 с.

15. *Савицкий А.Г.* Критическая оценка информативности многоканальной наружной гистерографии и микробаллонного метода исследования внутриметрального давления // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, N 3. – С. 60–66.
16. *Савицкий А.Г.* Гипертоническая дисфункция матки в первом периоде родов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 40 с.
17. *Хилл А.* Механика мышечного сокращения / Пер. с англ. – М.: Мир, 1972. – 182 с.
18. *Чириков М.Н.* К реакции растянутого миометрия на импульс дорастяжения. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин / Ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: 1993. – С. 222–223.
19. *Савицкий Г.А.* Механорецепторный механизм обратной связи по растяжению и функциональная гомогенность миометрия рожавшей матки человека. Рук.депон. во ВИНТИ N 354 – В от 18.01.90г.
20. *Савицкий Г.А., Моряк М.Г.* Биомеханизм родовой схватки. – Кишинев: ШТИИНЦА, 1983. – 118 с.
21. *Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Иванов Д.О., Курганский А.В.* О негативной роли концепции пейсмекера в современной теории родовой схватки // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 6: 46–52.
22. *Савицкий А.Г., Гуляева А.О., Кузьмина Д.Н., Шурова Л.Т., Лесничая М.Н.* «Шеечный фактор» в патогенезе гипертонических дисфункций матки // Детская Медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 35–42.
23. *Савицкий А.Г., Савицкий Г.А.* «Дискоординация родовой деятельности» – долгоживущий паранаучный миф или объективная акушерская реальность? // Детская Медицина Северо-Запада. 2011. 2 (1): 6–15.
24. *Савицкий А.Г., Савицкий Г.А.* Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Детская Медицина Северо-Запада. 2011. 2 (3): 63–75.
25. *Курганский А.В., Иванов Д.О., Савицкий А.Г.* Современный взгляд на проблему токолитической терапии в акушерстве // Проблемы женского здоровья. 2012. 2: 43–48.
26. *Васильев В.Е., Ветров В.В., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. и др.* Аферезные методы в терапии беременных с резус-иммунизацией. Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 43–50.
27. *Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др.* Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 61–68.
28. *Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О., Иванова Ю.С.* HELLP-синдром в акушерской практике // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 71–78.
29. *Ветров В.В., Дудниченко Т.А., Васильев В.Е. и др.* Результаты применения эфферентной терапии у беременных с преэклампсией // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 6: 15–22.
30. *Марченко К.А., Ветров В.В.* Влияние внутриматочной фототерапии на показатели гемостаза у пациенток с хроническим эндометритом // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 6: 11–14.
31. *Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др.* Проблема кровотечений после кесарева сечения и предродовое аутогемодонорство // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 6: 40–45.
32. *Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О.* Прогнозирование состояния здоровья в анамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская Медицина Северо-Запада. 2010. 1 (1): 22–27.
33. *Жидкова О.Б., Курзина Е.А., Иванов Д.О. и др.* Интегративно-Динамическая оценка тяжести течения болезни у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вопросы практической педиатрии. 2009. 4 (2) : 32–35.
34. *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: 43–50.
35. *Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. и др.* Современные стратегии выхаживания недоношенных детей // 2012. 3 (1): 4–9.

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ЗАБОЛЕВШИХ НЕОНАТАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина, Н.А. Петрова

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Дмитрий Олегович – директор института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Петренко Юрий Валентинович** – заведующий лабораторией физиологии и патологии новорожденных. ФБГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Курзина Елизавета Александровна** – научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии новорожденных. ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Петрова Наталья Александровна** – старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии новорожденных. ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

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

Резюме.

В статье рассматриваются особенности показателей клинического анализа крови у новорожденных детей, перенесших неонатальный сепсис. Обследовано 199 новорожденных, из них 137 с неонатальным сепсисом и 62 с пневмониями. Как свидетельствуют приведенные данные, два варианта сепсиса у новорожденных, выделенных авторами, существенно отличаются, как между собой, так и от пневмонии, по большинству показателей, определяемых в стандартном клиническом анализе крови, что может служить важным дифференциально-диагностическим критерием.

Ключевые слова: новорожденный, сепсис, сепсис у новорожденных, неонатальный сепсис, клинический анализ крови, лейкоциты, моноциты, тромбоциты, эозинофилы, кровь.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS OF CLINICAL ANALYSIS OF BLOOD IN INFANTS WHO DEVELOPED NEONATAL SEPSIS

D.O. Ivanov, Y.V. Petrenko, E.A. Kurzina, N.A. Petrova

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 Perenatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

This article discusses features of clinical blood parameters in newborn infants undergoing neonatal sepsis. A total of 199 infants, of whom 137 with neonatal sepsis and 62 with pneumonia. As evidenced by these data, two versions of sepsis in newborns, the authors selected, differ significantly, both among themselves and from pneumonia, according to most indicators, defined in the standard clinical analysis of blood, which can serve as an important differential diagnostic criterion

Key words: newborn, sepsis, septicaemia of the newborn, neonatal sepsis, the clinical analysis of blood, white blood cells, monocytes, platelets, eosinophils, the blood.

Статья поступила в редакцию: 23.03.2012, принята к печати 04.04.2012.

Введение

Как известно, диагностика сепсиса у новорожденных весьма затруднительна, поэтому за всю историю изучения этого заболевания было предложено огромное

количество лабораторных тестов, начиная с доказанной бактериемии, заканчивая уровнем прокальцитонина, позволяющих подтвердить этот диагноз. К сожалению, на каждом новом этапе знаний о патогенезе этого заболевания, оказывалось, что предложенные «вчера» «высоко-

информативные» лабораторные показатели оказывались относительно ценными.

На наш взгляд, тщательная оценка и грамотная интерпретация клинического анализа крови, особенно при сопоставлении его с клиникой и другими рутинными лабораторными тестами имеет непреходящее значение. Она позволяет не только заподозрить диагноз – сепсис, но и дифференцировать различные его варианты, и, соответственно провести дифференцированную терапию: «Анализ крови – важный заключительный аккорд в оценке сепсиса, но лишь при наличии нескольких анализов, обеспечивающих динамичность наблюдения...» (Мельников А.В) [1].

Материалы и методы

Нами обследовано 199 новорожденных, из них 137 с неонатальным сепсисом и 62 с пневмониями. Согласно выделенным нами клинико-лабораторным вариантам септического процесса [2–6] новорожденные с сепсисом были разделены на 2 группы: с гипозергическим (вариант А) и гиперэргическим (вариант Б) сепсисом. В свою очередь в каждом из вариантов было выделено 2 подгруппы согласно гестационному возрасту (Табл. 1). Абсолютное и относительное содержание всех форм лейкоцитов, количество эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и СОЭ оценивали стандартными методами. Обследование проводилось в динамике патологического процесса от 7 до 16 раз.

Полученные результаты и их обсуждение.

Как видно из табл. 1 показатели клинического анализа крови у детей с двумя вариантами неонатального сепсиса, существенно отличались, как между собой, так и от детей, заболевших пневмонией. Эти различия касались не только количественного и качественного состава лейкоцитов крови, но также по содержанию эритроцитов, и это имело место уже в начале процесса.

Исходно при гипозергическом варианте сепсиса у трети доношенных и у 41,4% недоношенных выявлена анемия (табл. 1). Анемия сохранялась в течение всего периода наблюдения максимально была выражена на 2-й неделе жизни (число эритроцитов в среднем было менее $3,0 \times 10^{12}/л$, а гемоглобин менее 97 г/л), и у подавляющего большинства новорожденных носила гипорегенераторный характер.

Полицитемия в первые сутки жизни зарегистрирована у 40% доношенных детей и у 55-66% недоношенных, независимо от варианта сепсиса. По нашему мнению, полицитемия в начале процесса при различных вариантах неонатального сепсиса имеет неодинаковый генез. Подтверждением нашего предположения могут служить следующие факты. 67% детей, заболевших гипозергическим вариантом неонатального сепсиса, перенесли хроническую внутриутробную гипоксию плода (ХВГП). Как известно, полицитемический синдром встречается у большинства детей, перенесших ХВГП [2, 3, 4, 5]. Связано это с тем, что при хронической гипоксии, приводя-

Таблица 1

Гематологические показатели у детей, обследованных групп (начало процесса)

Признак	Критерий	Сепсис				Пнев- мония n=62
		Доношенные		Масса тела 1500- 2500 гр.		
		А n=31	Б n=55	А n=22	Б n=29	
		% детей, имеющих данный признак				
Анемия	Гемоглобин < 140 г/л	35,2♣■	19,8	41,4♣■	20,4	17,6
Полицитемия	Гемоглобин > 220 г/л и/или ритроциты > 6,0 x 10 ¹²	41,6	43,2	55,2	64,6☉	35,2
Ретикулоцитоз	Ретикулоциты >15‰	6,4♣■	14,4	4,6♣■	17,6	19,2
Лейкоцитоз	> 25 000 в 1 мкл	22,4♣	72,0	27,6♣	71,4	70,4
Лейкопения	< 5000 в 1 мкл	22,4	14,4	27,6♣■	17,6	12,8
Нейтрофилез	> 15000 в 1 мкл	54,4	66,6	46,0■	54,4	72,0
Регенераторный сдвиг	Количество палочкоядерных и бо-лее молодых форм > 2500 в 1 мкл.	64,0	66,6	50,6♣■	64,6	70,4
Нейтропения	< 3000 в 1 мкл	16,0♣■	5,4	20,6♣■	8,8	4,8
Токс. зернистость	+++	28,8	23,4	36,8	23,8	28,8
Эозинофилия	> 1000 в 1 мкл	0,0♣■	23,4☉	4,6♣■	20,4☉	41,6
Эозинопения	< 100 в 1 мкл	64,0♣■	34,2	69,0♣■	37,4☉	19,2
Лимфоцитоз	> 6000 в 1 мкл	6,4♣■	23,4	9,2♣■	27,2	36,8
Лимфопения	< 2000 в 1 мкл	41,6♣■	19,8☉	46,0♣■	20,4☉	6,4
Моноцитоз	> 1500 в 1 мкл	44,8	77,4☉	43,3	81,6☉	40,0
Моноцитопения	< 300 в 1 мкл	22,4♣■	7,2	18,4■	10,2☉	4,8
Тромбоцитоз	> 450000 в 1 мкл	0,0♣■	23,4☉	0,0♣■	27,2☉	9,0
Тромбоцитопения	< 100000 в 1 мкл	28,8♣	9,0	36,8♣■	13,6	19,6
Повышение РОЭ	> 10 мм. в час	6,4♣■	14,4☉	9,2♣■	20,4	32,0

Примечание: А – гипозергический вариант сепсиса. Б – гиперэргический вариант сепсиса. ▲ – P < 0,05 – между вариантом сепсиса А и вариантом сепсиса Б. ■ – P < 0,05 между вариантом А сепсиса и пневмонией. ● – P < 0,05 между вариантом Б сепсиса и пневмонией.

щей к ишемии почек, происходит увеличение синтеза эритропоэтина (ЭП), оказывающего стимулирующее влияние на эритропоэз. Поэтому, повышенный уровень ЭП в крови рассматривается, как маркер, перенесенной ХВГП. Исходя из этих представлений, зарегистрированный нами, полицитемический синдром у 41,6% доношенных и у 55,2% недоношенных детей с вариантом А является закономерным.

При гиперэргическом варианте сепсиса, перенесенная ХВГП, отмечена всего у 14,0% как доношенных, так и недоношенных детей, поэтому объяснить высокую частоту полицитемии в данной группе вышеуказанной причиной не представляется возможным.

Еще в 1997 году российские исследователи Сергеева А., Токарев Ю.Н. совместно с американскими коллегами V. R. Gordeuk и др. [6] показали, что у части детей с врожденной полицитемией повышенного уровня ЭП нет, как не было и зарегистрированной ХВГП, а имеется повышенная чувствительность эритробластов к ЭП. По аналогии с результатами вышеуказанного исследования, возможно, при варианте Б имеется повышенная чувствительность клеток, вероятно обусловленная качественными или количественными изменениями рецепторов к различным биологически-активным веществам (БАВ), в том числе и цитокинам (ИЛ-3, ИЛ-5, КСФ). Косвенно наше предположение, о различном генезе полицитемии при сепсисе, подтверждает тот факт, что у умерших детей с гиперэргическим вариантом, на аутопсии обнаружили выраженные пролиферативные реакции в различных тканях, например, у всех – множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения. Кроме того, даже в разгар заболевания, на фоне адекватной терапии, у 9,0% доношенных и 6,2% недоношенных при данном варианте сепсиса выявлена полицитемия. Для детей этой группы вообще характерна панцитофилия, как в начале, так и в разгар заболевания, что также свидетельствует в пользу нашего предположения.

Поскольку при гипозэргическом варианте сепсиса в разгар болезни отмечается выраженная анемия гипорегенераторного характера, то можно с уверенностью констатировать, что имеет место выраженный неэффективный эритропоэз. Мы связываем, этот факт с рядом обстоятельств: 1) поражением почек и, следовательно, снижением синтеза эритропоэтина; 2) выраженными обменными нарушениями в мембране эритроцитов; 3) длительно сохраняющимися тяжелыми нарушениями гемодинамики при гипозэргическом варианте сепсиса, и, следовательно, нарастанием циркуляторной гипоксии, в том числе и красного костного мозга; 4) более активным и быстрым потреблением эритроцитов в ходе декомпенсированного ДВС-синдрома, зарегистрированного у всех детей с вариантом А; 5) энергодефицитом в связи с гипотиреодизмом септического генеза, описанным нами ранее [7, 8, 9, 10, 11] поскольку имеется гипопроотеинемия, дефицитом прокоагулянтов и повышение СТГ (нарушение утилизации глюкозы).

Повышение СОЭ отмечено всего у 6,4% доношенных детей и у 9,2% новорожденных с массой тела 1500–2500 грамм в начале процесса и у 41,6% доношенных и у 55,2% недоношенных в разгар заболевания при варианте А, что в 2 раза реже, чем при гиперэргическом варианте.

Косвенно, указанные данные, свидетельствует о низкой агрегационной способности клеток, вероятно обусловленной пониженным уровнем «острофазовых белков», выполняющих функцию факторов адгезии, гипопроотеинемией, гипоцитокинемией, а может быть и пониженной чувствительностью клеток к цитокинам (отсутствием рецепторов на них) при гипозэргическом варианте.

При варианте Б исходно анемия отмечена всего у 19,8% доношенных и у 20,4% детей с массой тела от 1500 до 2500 грамм. Она появляется на 2-й неделе в разгар септического процесса (см. табл. 2). Количество эритроцитов $< 3 \times 10^{12}/л$, а гемоглобин – 117 г/л и ниже. У большинства детей анемия имела регенераторный характер.

Клинический анализ крови у детей, заболевших пневмонией, существенно отличался от обоих вариантов сепсиса, как в начале, так и в разгар заболевания (см. табл. 1–2). Анемия в начале заболевания встречалась всего у 17,6% детей и была связана у большинства с фето-фетальными или фето-материнскими трансфузиями. В разгар заболевания анемия отмечена у трети детей, что в 2 раза меньше, чем при гиперэргическом варианте и в 3 раза меньше, чем при гипозэргическом. Анемия носила регенераторный характер, максимальных значений достигала на 2–3 неделе заболевания (число эритроцитов в среднем было $3,4 \times 10^{12}/л$, а гемоглобин – 102 г/л).

У 35% детей, перенесших пневмонию, выявлена полицитемия, связанная, вероятно, с двумя причинами:

- перенесенной хронической внутриутробной гипоксией плода;
- у реципиентов, детей из двоен, с развившейся фето-фетальной трансфузией.

При гипозэргическом варианте сепсиса в начале процесса лейкоцитоз более $25,0 \times 10^9$ в мкл с регенеративным сдвигом отмечен только у 22,4% доношенных, что в 3 раза реже, чем у детей, заболевших гиперэргическим вариантом. Общее количество лейкоцитов у детей этой группы исходно составляло в среднем $7,3 \times 10^9$ в мкл.

У такого же количества детей этой группы (22,4%), в эти же сроки встречалась лейкопения менее $5,0 \times 10^9$ с выраженной нейтропенией у 16% доношенных, что в 3 раза чаще, чем при варианте Б сепсиса (см. рис. 1). При этом у большинства из них также отмечен регенеративный сдвиг. Регенеративный сдвиг наблюдался у 19,2% детей на фоне нормального количества нейтрофилов. На наш взгляд, нейтропения в начале процесса, особенно на фоне клинического ухудшения при варианте А сепсиса, и появление сдвига до миелоцитов свидетельствует об истощении резерва нейтрофилов в костном мозге и имеет неблагоприятное прогностическое значение. О развитии эндотоксемии и генерализации инфекции при варианте А говорит раннее появление токсической зернистости (у 28,8% доношенных и у 36,8% недоношенных), а у меньшей части больных – вакуолизации цитоплазмы, пикнотические изменения ядра.

Необходимо отметить, что на примере обследованных нами больных, мы еще раз убедились в том, что ни один из параметров, взятых отдельно, не является «хорошим» или «плохим» и не позволяет корректировать терапию, в частности производить смену антибактериальных препаратов, как это, к сожалению, иногда бывает в клинической практике.



Рис. 1

При гипоергическом варианте 41,6% детей имели абсолютную лимфопению (среднее значение $0,69 \times 10^9$), а относительная лимфопения в начале сепсиса зарегистрирована у 43,2% доношенных и у 58,4% недоношенных. Таким образом, у детей с А вариантом уже в начале процесса имеются признаки иммунодефицита (ИДС), предрасполагающего к дальнейшей генерализации инфекционного процесса, и, конечно, к гораздо более тяжелому его течению, чем при варианте Б, при котором не отмечается таких изменений.

При варианте Б у 72% доношенных детей и у 71,4% недоношенных отмечался выраженный лейкоцитоз. Число лейкоцитов, в среднем, исходно составляло 230×10^9 . 2/3 детей имели выраженный нейтрофилез с регенеративным сдвигом, лимфопения встречалась в 2 раза реже, чем при варианте А. В 3 раза реже, чем у детей в группе А выявлена нейтропения. Благоприятными признаками при данном варианте является более высокая частота лимфоцитоза (в 3 раза чаще, чем при варианте А) и моноцитоза (в 2 раза чаще, чем при варианте А) как у доношенных, так и недоношенных.

Участие лейкоцитов не только в воспалении и иммунологических реакциях, но и в гемостазе, фибринолизе, регуляции сосудистого тонуса, гемодинамике и гемореологии – несомненно [12, 13, 14, 15]. Учитывая, что лейкоциты содержат в большом количестве аналоги факторов тромбоцитов, про- и антикоагулянтов, ингибиторы фибринолиза мы попытались выяснить связь между уровнем лейкоцитоза и некоторыми параметрами гемостаза у больных с различными вариантами сепсиса. Удалось установить высокую степень корреляции между уровнем лейкоцитов и АЧТВ ($r = 0,59$; $p = 0,01$), уровнем лейкоцитов и ПТВ ($r = 0,83$; $p = 0,003$) и уровнем лейкоцитов и агрегационной активностью тромбоцитов ($r = 0,79$; $p = 0,01$) при гиперэргическом варианте. При А варианте этих связей не установлено.

На наш взгляд, выявленная тесная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов и параметрами коагуляции при гиперэргическом варианте сепсиса, позволяет считать закономерностью появление некоторых клини-

ческих симптомов и изменение лабораторных показателей при варианте Б.

Как установлено еще Шмидтом А.А. в 1864-1872 гг., одним из этапов свертывания крови является образование тромбина, обладающего мощным противовоспалительным действием. Он стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, фибробластов, увеличивает адгезию нейтрофилов, хемотаксис моноцитов, агрегацию тромбоцитов, синтез ФАТ эндотелиальными клетками и т.д. [16].

При воздействии ФАТ на тромбоциты, происходит изменение их формы, стимулируется синтез тромбосана A_2 и, как следствие, усиление агрегационной активности [17,18], что может, на наш взгляд, объяснять повышенную функциональную активность тромбоцитов при гиперэргическом варианте сепсиса [19,20].

Кроме того, ФАТ обладает целым спектром эффектов, вызывающих появление и влияющих на выраженность некоторых клинических симптомов, отмеченных нами при варианте Б сепсиса, описанными другими исследователями при разнообразных нозологических формах.

Так, у новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом взрослого типа (ОРДС) (по нашим наблюдениям в 4 раза чаще встречающегося при гиперэргическом варианте сепсиса). Некоторые исследователи [21, 22] описывают высокую корреляционную связь между активностью полиморфноядерных лейкоцитов, уровнем ФАТ и комплемента в крови. Авторы считают, что ФАТ и комплемент усиливают активность лейкоцитов в легких, что приводит к усиленному синтезу и секреции лейкоцитарных ферментов, повреждающих эндотелий и альвеолоциты II типа, сопровождающихся вторичным дефицитом сурфактанта.

Предполагается участие ФАТ в патогенезе язвенно-некротического энтероколита (ЯНЭК) у новорожденных, также в 3–4 раза чаще встречающегося при Б варианте сепсиса. В ряде экспериментальных работ было установлено [23, 24, 25], что введение рекомбинантного ФАТ вызывает ишемический некроз кишки, морфологически подобный ЯНЭК у новорожденных.

Как нами было описано ранее [7, 8, 26], в начале септического процесса, именно при варианте Б, чаще встре-

чается тахикардия и ОПН (72,0–78,2% и 34,2–37,4%, соответственно у доношенных и недоношенных, родившихся на сроке гестации 32–37 недель). Имеются данные позволяющие считать [27, 28], что ФАТ играет большую роль в развитии острой почечной недостаточности у больных с сепсисом. У этих больных находят повышенное содержание ФАТ как в сыворотке, так и в моче. Его повышенное содержание коррелирует с высокими уровнями сывороточного креатинина, ИЛ-6, ИЛ-8 (в сыворотке и моче), а также увеличением ЧСС, отрицательная корреляция обнаружена с числом циркулирующих тромбоцитов. Однако, конкретные механизмы участия ФАТ в развитии ОПН при сепсисе не совсем понятны, предположительно это связано со способностью ФАТ изменять тонус сосудов.

У детей, заболевших пневмонией, в начале заболевания у 70,4% выявлен лейкоцитоз более 25 000 в 1 мкл, что напоминало аналогичные изменения при варианте Б, но при этом у них всех отмечен нейтрофилез с выраженным регенеративным сдвигом. Лейкопения, как и нейтропения, встречалась в данной группе в 1,5 раза реже, чем при гиперэргическом варианте сепсиса и в 2–4 раза реже, чем при гиперэргическом. Уже в начале процесса для новорожденных, заболевших пневмонией, характерно повышение количества лимфоцитов (36,8%), то есть, адекватный иммунологический ответ организма на инфекционный процесс. Лимфопения выявлена всего у 6,4% детей этой группы, что в 6–7 раз реже, чем при гипоэргическом и в 3 раза реже, чем при гиперэргическом варианте (см. рис. 2).

При гипоэргическом варианте сепсиса, уже в начале процесса, у большинства детей, независимо от срока гестации (у 64% доношенных и у 69% недоношенных с массой тела 1500–2500 грамм), выявлена эозинопения менее 100 в 1 мкл., часто сочетающаяся с ухудшением клинического состояния. Этот факт, отмеченный

нами при варианте А сепсиса, является специфичным для него, и, возможно, связан с нарастанием токсикоза. Это согласуется с мнением других исследователей, которые были подытожены В.Е. Предтеченским и соавторами в 1950 году: «падение количества эозинофилов при лейкоцитозе может считаться указанием на обострение процесса; полное исчезновение эозинофилов с уменьшением числа лимфоцитов (*Примечание:* как у части больных с гипоэргическим вариантом сепсиса в начале и разгар процесса) является крайне неблагоприятным признаком. Наоборот, наличие эозинофилов при лейкоцитозе, во время острого процесса (*Примечание:* как это было при гиперэргическом варианте) рассматривается как благоприятный симптом; в еще большей степени это относится к увеличению числа эозинофилов при уменьшающемся количестве лейкоцитов и левом сдвиге».

Положительная корреляция между количеством лимфоцитов и эозинофилов позволила нам предложить индекс иммунореактивности [29].

Обращает на себя внимание, что при гипоэргическом варианте эозинофилия не отмечена ни у одного доношенного ребенка и зарегистрирована только у 4,6% недоношенных в начале процесса, что заставляет предполагать нарушение дезинтоксикационной функции, выполняемой этими клетками [30, 31, 32] при сепсисе и усугубление тяжести эндотоксикоза.

Еще более 10 лет назад, в проведенном исследовании [33, 34], мы установили высокий уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), маркеров эндогенной интоксикации, при неонатальном сепсисе в плазме крови, эритроцитах, моче, что подтверждает вышеприведенное мнение Тура А.Ф. и Шабалова Н.П., а также других исследователей

Возможно, низкое количество эозинофилов, связано с лимфопенией у данной группы больных, так как именно лимфоциты (Т-хелперы 2 типа) продуцируют цитокины

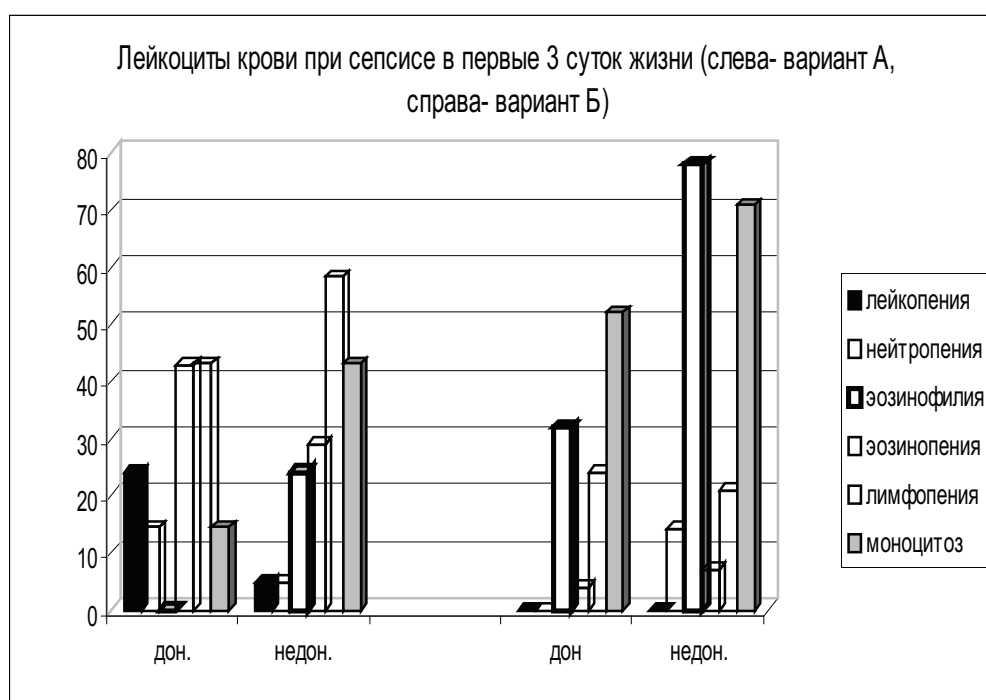


Рис. 2

(ИЛ-5, ИЛ-13), активирующие эозинофилы, хотя мы и не обнаружили корреляционных связей между изменением лимфоцитов и эозинофилов ($r = 0,47$, $p < 0,05$).

С другой стороны, необходимо учитывать, что повышенное количество эозинофилов, конечно не всегда, но сочетается с их повышенной активностью и может играть существенную роль в патогенезе многих заболеваний. Так, известно, что активированные эозинофилы продуцируют большое количество веществ, в частности молекул адгезии, повышенной экспрессии которых на клетках (эндотелиоцитах, нейтрофилах, макрофагах) придается важное значение в патогенезе некоторых процессов, например, ОРДС, чаще встречающегося у больных, заболевших гиперэргическим вариантом неонатального сепсиса. Обращает на себя внимание, что в первых анализах крови эозинофилия в данной группе выявлена у 23,4% доношенных и у 20,4% недоношенных детей.

Моноцитоз в начале септического процесса при гипоэргическом варианте встречался у 44,8% доношенных детей и у 43,3% недоношенных в первых анализах крови, что в 2 раза реже, чем при гиперэргическом варианте сепсиса (у 77,4% и у 81,6% соответственно). В динамике процесса увеличивается как абсолютное содержание моноцитов (в среднем, с 725 в 1 мкл до 1890 в 1 мкл), так и количество детей, у которых он встречается (у 100% доношенных и у 100% недоношенных детей в разгар процесса). Возможно, моноцитоз связан со стимуляцией системы иммунитета микробными антигенами, а также с участием макрофагов в процессах свертывания крови и элиминацией продуктов гемолиза и деградации фибрина.

В 3 раза чаще, чем при варианте Б, у детей с гипоэргическим вариантом сепсиса встречалась абсолютная моноцитопения (менее 300 клеток в 1 мкл.), что, по нашим наблюдениям, является прогностически неблагоприятным признаком

С одной стороны, моноцитопения у 22,4% доношенных детей с гипоэргическим вариантом, а с другой, редкая встречаемость моноцитоза у детей данной группы в начале процесса, являются, вероятно, неблагоприятными признаками, так как мнение, высказанное более 100 лет назад И.И. Мечниковым о том, что «скопления фагоцитов в месте внедрения бактерий и их бактерицидные свойства представляются механизмом, служащим для защиты против атаки бактерий и для охраны неприкосновенности организма» [35], актуально, на наш взгляд, и в настоящее время. Поэтому, снижение количества моноцитов у больных данной группы в начале процесса, позволяет предполагать, что у них снижены те функции, «центральной фигурой» или участником которых, и является моноцит-макрофаг: презентация антигенов, фагоцитоз, секреция протеаз (активатора плазминогена, коллагеназ, эластаз и др.), медиаторов воспаления и иммуномодуляции (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО и др.), факторов роста (КСФ-ГМ, ТФР, ФРФ, КСФ-Г и др.), факторов свертывающей системы и клеточной адгезии (У, УИ, IX, X, ФН, тромбосподин и др.), гуморальных факторов естественного иммунитета (комплемента, лизоцима, интерферона и др.), что находит отражение в клинической картине и изменении лабораторных показателей у больных с гипоэргическим вариантом сепсиса [36, 37, 38].

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между количеством моноцитов в разгар процесса и уровнем УИ и X факторов при гиперэргическом варианте сепсиса ($r = 0,54$, $p = 0,01$; и $r = 0,57$, $p = 0,003$ соответственно). Необходимо учесть, что оба указанных фактора ускоряют переход протромбина в тромбин.

Нами установлена корреляция между уровнем ФГ и количеством моноцитов ($r = 0,73$), что является вполне объяснимым фактом, учитывая некоторые функциональные особенности фибриногена. Фибриноген играет большую роль в развитии поствоспалительных фиброзов легких (частота развития бронхолегочной дисплазии при гиперэргическом варианте сепсиса несколько больше, чем при гипоэргическом. Заметим, что, по нашему мнению, и патогенез этого заболевания при двух вариантах отличается) [39,40]. Он стимулирует продукцию интерлейкина 1γ , и, связываясь с интегриновым рецептором CD 18 на моноцитах, активирует их [41, 42]. Велика роль фибриногена в обеспечении межклеточных взаимодействий. Например, он обеспечивает связь моноцитов и эндотелиоцитов при воспалении. Для осуществления этого взаимодействия необходим ион цинка. Связь осуществляется через урокиназные и β_2 интегриновые рецепторы. Аналогичным действием обладает витронектин [43, 44].

Несомненно, что параллельное течение процессов, направленных на стимуляцию иммуногенеза и гемостаза одновременно, является биологически целесообразным, так как это способствует не только остановке кровотечения или тромбоза, но и предупреждению распространения инфекции. Активация же фибринолиза (лейкофибринолиз) в этой ситуации должна препятствовать дальнейшему прогрессированию ДВС-синдрома. Таким образом, все перечисленные механизмы служат одной цели – ограничению патологического процесса.

В 3 раза чаще у детей с гипоэргическим вариантом встречается глубокая тромбоцитопения, вызванная, на наш взгляд, как угнетением гемопоэза экзо- и эндотоксинами, так и потреблением их в процессе свертывания крови. Ни у одного из детей группы А, независимо от срока гестации, не отмечен тромбоцитоз.

У четверти детей при варианте Б в начале процесса выявлен тромбоцитоз, возможно, связанный с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, являющегося стимулятором мегакариопоэза.

Таким образом, уже в начале процесса у больных с гипоэргическим вариантом сепсиса имеются многочисленные изменения в клиническом анализе крови, указывающие на факторы, способствующие генерализации инфекционного процесса.

Кроме того, при варианте А сепсиса выявлены более глубокие и длительные метаболические расстройства (гипергликемия, гипокальциемия, ацидоз и т.д.), чем при варианте Б. Конечно, они имеют многочисленные неблагоприятные последствия, но на некоторые из них считаем возможным указать, по отношению, к функциям клеток крови.

Хорошо известно, что фагоцитозу бактерии обязательно предшествует ее прикрепление к клетке. Для адсорбции и фагоцитоза фагоциты нуждаются в двухвалентных катионах (Ca^{++} или Mg^{++}). В отсутствии двухвалентных катионов сила сопротивления на поверхнос-

Таблица 2

Гематологические показатели у детей, обследованных групп (разгар процесса)

Признак	Критерий	Сепсис				Пнев-мо-ния n=62
		Доношенные		Масса тела 1500-2500 гр.		
		А n=31	Б n=55	А n=22	Б n=29	
		% детей, имеющих данный признак				
Анемия	Гемоглобин < 110 г/л	92,8■	63,0	100,0■	78,2●	38,4
Ретикулоцитоз	Кол-во ретикул. >15‰	22,4▲■	70,2●	23,0▲■	61,2	48,0
Полицитемия	Гемоглобин > 200 г/л и/или эритроциты > 5,5x10 ¹²	0,0▲■	9,0	0,0▲■	6,2●	16,0
Лейкоцитоз	> 15000 в 1 мкл	73,6	86,4	78,2	95,2	95,2
длительность	сутки	10,9	12,3	11,9	16,7	11,6
Лейкопения	< 3000 в 1 мкл	64,0▲■	19,8●	87,4▲■	23,8●	8,0
длительность	сутки	13,6	4,0	15,9▲■	8,0	5,6
Нейтрофилез	> 7000 в 1 мкл	67,2	86,4	64,4	90,4	93,6
длительность	сутки	10,1	13,5	8,8	14,2	10,9
Нейтропения	< 2000 в 1 мкл	38,4▲■	5,4	41,4▲■	17,4	11,2
длительность	сутки	5,6▲■	0,2	12,3▲■	3,5	1,3
Регенеративный сдвиг	Количество палочкоядерных и более молодых форм > 2000 в 1 мкл.	70,4■	84,6	73,6▲■	95,2	93,6
Токс. зернистость	+++	51,2	48,6	64,4	68,0	48,0
Эозинофилия	> 1000 в 1 мкл	25,6▲■	86,4	23,0▲■	88,4	88,8
длительность	сутки	2,9▲	7,7	3,1▲	8,9	5,6
Эозинопения	< 100 в 1 мкл	89,6▲■	16,2●	92,0▲■	17,0●	9,6
длительность	сутки	9,9▲■	4,1●	10,1▲■	3,8●	1,4
Лимфоцитоз	> 6000 в 1 мкл	32,0▲■	86,4	36,8▲	88,4	76,8
длительность	сутки	3,7▲	13,2	5,6	16,3	12,5
Лимфопения	< 2000 в 1 мкл	100,0▲	32,4	100,0▲	51,0	48,0
длительность	сутки	12,0▲■	3,8	17,6■	8,9●	2,4
Моноцитоз	>1500 в 1 мкл	100,0	86,4	100,0	100,0	84,0
длительность	сутки	15,5	11,4	17,5■	12,3	9,7
Моноцитопения	<300 в 1 мкл	9,6■	7,2●	9,2■	10,2	16,0
длительность	сутки	0,3■	0,4●	0,6■	0,5●	2,5
Тромбоцитоз	< 450000 в 1 мкл	22,4▲■	54,0●	18,5▲	61,2●	12,8
длительность	сутки	1,0▲	7,0●	1,2▲	8,5●	1,2
Тромбоцитопения	< 100000 в 1 мкл	83,2▲■	23,4●	87,4■	37,4●	12,8
длительность	сутки	12,0▲■	2,7	13,2▲■	3,5	1,5
Повышение РОЭ	> 10 мм. в час	41,6▲	86,4●	55,2	88,4●	40,0

Примечание: А – гипозергический вариант сепсиса. Б – гиперэргический вариант сепсиса; ▲ – P < 0,05 – между вариантом сепсиса А и вариантом сепсиса Б; ■ – P < 0,05 между вариантом А сепсиса и пневмонией; ● – P < 0,05 между вариантом Б сепсиса и пневмонией.

тах фагоцита и бактерии достаточна только для слабого взаимодействия. Без достаточного надежной адсорбции бактерия не поглощается и может быть смыта с фагоцитирующей клетки [45]. Гиперосмия и гипергликемия ослабляют фагоцитоз и агрегацию лейкоцитов [46].

При гиперэргическом варианте сепсиса в начале процесса выявлены изменения, свидетельствующие о выраженном ответе организма больного на инфекционный агент, характеризующиеся гиперпродукцией всех клеток, определяемых в клиническом анализе крови, что является еще одним аргументом, позволяющего назвать этот вариант неонатального сепсиса «гиперэргическим».

Изменения в клиническом анализе крови, зарегистрированные в разгар заболевания у больных при двух вариантах сепсиса и при пневмонии, представлены в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, в разгар заболевания выраженный лейкоцитоз (более $15,0 \times 10^9$)

с нейтрофилезом (более $7,0 \times 10^9$) и регенеративным сдвигом встречался у детей с обеими вариантами сепсиса. Несколько чаще (на 14–21%) у больных с гиперэргическим вариантом сепсиса, но абсолютное содержание, как лейкоцитов, так и нейтрофилов при варианте А было значительно выше. Так, лейкоцитоз более $25,0 \times 10^9$ при гиперэргическом сепсисе выявлен у 48,6% доношенных и у 68,0% недоношенных, в то время, как при гипозергическом варианте только у 25,6% доношенных и у 36,8% недоношенных новорожденных. Абсолютный нейтрофилез более $10,0 \times 10^9$ зарегистрирован всего у 16,1% доношенных и у 22,7% недоношенных при варианте А сепсиса, что в 2,5–3 раза меньше, чем при другом варианте.

Оценивая клинический анализ крови в динамике, мы отметили, что средняя длительность лейкоцитоза с нейтрофилезом при варианте Б более продолжительна, чем

при варианте А, в среднем на 2-3 суток у доношенных, и на 4-6 суток у недоношенных.

Как и в начале процесса, для гипозергического варианта сепсиса, более характерна выраженная лейкопения (<3000 в 1 мкл). Она зарегистрирована у 64,0% доношенных и у 87,4% детей с массой тела 1500-2500 грамм, что в 3-4 раза чаще, чем при Б варианте. При гипозергическом варианте сепсиса, как лейкопения, так и нейтропения были более длительными, чем при гиперэргическом (в среднем на 9 и 35 суток соответственно) и у большей части детей «лейкопения» не носила циклического характера, а отмечалась на всем протяжении заболевания.

Как мы уже отметили, сдвиг «влево» выявлен при обоих вариантах сепсиса, но характер его был различен. Сдвиг до промиелоцитов выявлялся при варианте «А» у 70,4% доношенных и у 73,6% недоношенных детей на фоне нормального или пониженного содержания нейтрофилов. При этом в крови отсутствовали миелоциты и метамиелоциты, то есть имел место «провал» напоминавший острый миелолейкоз. Одновременно в нейтрофилах отмечалась токсическая зернистость. Такой характер сдвига «влево» наблюдался длительно (до 35-38 суток или летального исхода). Мы расценили его как признак истощения резервов костномозгового пула нейтрофилов и/или дефект созревания. Подобная картина сдвига отмечалась в виде единичного эпизода лишь у 123% детей варианта сепсиса Б. Таким образом, необходимо заключить, что при гипозергическом варианте сепсиса «левый» сдвиг не является регенеративным.

У детей, перенесших пневмонию, в разгар процесса лейкоцитоз более 15000 в 1 мкл зарегистрирован у 95,2% детей, длительность его составляла, в среднем, 11,6 суток. У всех детей с лейкоцитозом, как и в начале процесса, выявлен нейтрофилез. Лейкопения отмечена всего у 8,0% детей, что в 2 раза реже, чем при гиперэргическом варианте сепсиса и в 8-10 реже, чем при варианте А. Таким образом, как и в начале заболевания, у детей, заболевших пневмонией, отмечен адекватный клеточный ответ, зарегистрированный на основании динамики клинического анализа крови.

В стадии разгара у 89,6% доношенных и у 92,0% недоношенных детей варианта А сепсиса отмечена эозинофилия (в виде эпизодов от 3 до 11 раз а у 21% – на протяжении всего заболевания – при летальном его исходе), что позволяет считать этот признак специфичным для гипозергического варианта сепсиса.

Эозинофилия в разгар процесса, встречалась лишь у четверти детей с вариантом А, и возможно связана, у части больных с внутриутробным инфицированием микоплазмами и хламидиями, а у части, с инактивацией эозинофилами избытка БАВ (гистамина, лейкотриенов, цитокинов и др.) бактериального происхождения. В связи с этим, нам представляется необходимым отметить два факта. Во-первых, при гиперэргическом варианте сепсиса свыше 80% как доношенных, так и недоношенных детей, имели эозинофилию, часто сочетающуюся с улучшением клинического состояния (уменьшением признаков токсикоза, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности и др.). Лишь 16-17% детей варианта Б имели единичный эпизод эозинопении. Во-вторых, отмеченный нами факт подтверждает наблюдение М.С. Мас-

лова, назвавшего эозинофилию «красной зарей выздоровления» [47]. На высокую частоту эозинофилии при сепсисе в стадию выздоровления обращали внимание и другие исследователи [48, 49]. Интересно, что, именно частая эозинофилия при сепсисе, а точнее при затяжном течении сепсиса легла в основу, так называемой аллергической теории сепсиса, выдвинутой А.В. Мельниковым (1943) и Н.Д. Стражеско (1940) [1,50].

Необходимо отметить, что эозинофилия выявлена у 88,8% детей с пневмонией, заболевание у которых протекало благоприятно. Эозинопения в разгар процесса отмечена только у 9,6% детей данной группы, что является наименьшей частотой среди детей, обследованных групп.

Нам представляется возможным, объяснить эозинофилию при гиперэргическом варианте сепсиса, а возможно и при пневмонии, двумя обстоятельствами:

1) Эозинофилия при инфекционных заболеваниях связана не только и не столько с видом возбудителя (микоплазмы, хламидии и т. д.), но и с эффективностью антибактериальной терапии. По нашему мнению, когда антибиотик эффективен, то есть, вызывает те изменения биохимической деятельности в микробной клетке, ведущими к ее гибели, то это приводит к тому, что БАВ, находящиеся в микроорганизме, поступят в плазму или межклеточную жидкость достаточно быстро и в большом количестве. Среди этих БАВ есть вещества, инактивируемые эозинофилами, например, гистамин, интенсивно синтезируемый из гистидина *H.influenzae* [51].

2) Эозинофилия, и это согласуется с вышеприведенными мнениями, косвенно указывает на сохраненную возможность организма ответить на инфекционный агент. Известно, что эозинофилы могут проявлять свои эффекторные функции с помощью двух кислородозависимых механизмов. При первом происходит генерация токсических кислородных радикалов, а при втором – продукция HOBr , HIO_3 , HBrO_3 . Вновь образуемый супероксид анион спонтанно превращается H_2O_2 , проявляющий токсические эффекты в отношении некоторых бактерий. Еще более выраженный токсический эффект, по отношению к *E.Coli*, *Staph.aureus* и др., гораздо чаще выделяемых у детей гиперэргическим вариантом сепсиса, проявляет комплекс HO_2 -ЕРО (эозинофильная пероксидаза) [52, 53].

Вместе с тем, обращает на себя внимание, быстрое развитие неврологической симптоматики у больных с гиперэргическим вариантом сепсиса. Конечно, неврологическая симптоматика при сепсисе имеет сложный генез, но все же, по аналогии, с патогенезом неврологических расстройств у больных с гиперэозинофильными синдромами, нельзя исключить действие эозинофильного нейротоксина (EDN), выработанного активированными эозинофилами, на клетки ЦНС при сепсисе [38].

Лимфопения (<2000 в 1 мкл) в разгар процесса отмечена у 100% доношенных и недоношенных детей при гипозергическом варианте, что в 2-3 раза чаще, чем у детей с гиперэргическим вариантом, являясь неблагоприятным признаком, отражая ИДС и развитие инфекционного процесса. Хотелось бы подчеркнуть, что у четверти детей при варианте А лимфопения была еще более глубокой и составляла менее 1000 клеток в 1 мкл. При гипо-

эргическом варианте сепсиса лимфопения сохранялась практически на всем протяжении периода разгара, длительность ее была в 3–4 раза больше, чем при варианте Б. У трети детей с гипоэргическим вариантом зарегистрированы единичные эпизоды лимфоцитоза, длительность которого составляла всего 3–5 дней.

При гиперэргическом варианте на фоне повышенного или нормального содержания нейтрофилов у 86,4% детей абсолютное содержание лимфоцитов значительно колебалось от эпизодов лимфопении до стойкого лимфоцитоза (минимальные значения составили 17×10^9 , а максимальные – 106×10^9) то есть было достоверно выше ($p = 0,002$) чем у новорожденных с вариантом А. При этом лимфоцитоз выявлен более, чем у 80% детей с вариантом Б, а эпизоды лимфопении зарегистрированы только у трети больных. Средняя длительность лимфопении была в 3–4 раза меньше, чем при варианте сепсиса А.

Как уже указывалось, в разгар процесса 100% больных при гипоэргическом варианте сепсиса, и чуть меньше при гиперэргическом варианте, имели моноцитоз. Максимальные абсолютные значения содержания моноцитов составляли 39×10^9 . Всего 10% больных с сепсисом, независимо от варианта, имели эпизоды моноцитопении (средние минимальные значения 02×10^9). Средняя длительность как моноцитоза, так и моноцитопении при двух вариантах в разгар сепсиса отличалась незначительно.

Нами установлена высокая отрицательная корреляционная связь между уровнем моноцитов и эритроцитов при гипоэргическом варианте сепсиса ($r = -0,78$; $p = 0,001$). При гиперэргическом варианте такой корреляции между этими показателями нет. Полученные данные, подтверждают наблюдение Горбуновой Н.А., сделанное в 1995 году у больных с постгеморрагическим шоком [54]. Она установила взаимосвязь между процессами гемолиза эритроцитов и их депонированием в органах МФС: после кровопотери часть эритроцитов разрушается в макрофагах, сохранившиеся, патологически измененные, выходят в кровоток, усиливая процесс, начавшегося эритродиереза.

Тромбоцитопения (менее 100 000 в 1 мкл) отмечена более, чем у 80% детей при варианте А сепсиса, и менее, чем у трети детей при варианте Б. Длительность тромбоцитопении при гипоэргическом варианте сепсиса была в 5–6 раз больше, чем при гиперэргическом, и составляла, в среднем, 12 суток у доношенных детей и чуть больше (13,2 суток) у детей с массой тела менее 2500 грамм. Вероятно, генез тромбоцитопении сложен, и, обусловлен, как повышенным потреблением тромбоцитов в процессе свертывания крови, так и пониженной продукцией красным костным мозгом под действием экзо- и эндотоксинов.

Обсуждая тромбоцитопению при сепсисе, невозможно не коснуться еще ряда вероятных механизмов ее развития. В настоящее время не совсем понятны конкретные механизмы активации тромбоцитов бактериями [55, 56, 57]., но известно, что отдельные бактериальные продукты, например, ЛПС грам-отрицательных бактерий, способны непосредственно активировать тромбоциты, что приводит к их секвестрации в различных органах, сопровождаясь тромбоцитопенией.

Установлено, что, при бактериемиях, агрегируя вокруг внедрившихся микроорганизмов, тромбоциты облегчают их клиренс из циркуляции нейтрофилами и моноцитами крови. Таким образом, тромбоциты выполняют условно опсонизирующую функцию, подготавливая бактерии к фагоцитозу. Естественно, при тромбоцитопениях, вызванных другими механизмами, участие тромбоцитов в фагоцитозе снижается. Учитывая, более высокую частоту бактериемии при гипоэргическом варианте сепсиса, тромбоцитопению можно рассматривать, как неблагоприятный фактор, способствующий генерализации инфекции.

Интересным фактором, на наш взгляд, представляется повышенная частота тромбоцитоза у детей с гиперэргическим вариантом. Он зарегистрирован более, чем у половины детей с вариантом Б в разгар процесса, что в 2–3 раза чаще, чем у детей с А вариантом.

С одной стороны, как и в начале заболевания, значительное повышение количества тромбоцитов, вероятно, объясняется их повышенной продукцией под влиянием тромбопоэтина, эритропоэтина и других цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4; ИЛ-11 и т.д. Многочисленные исследования показали, что все эти вещества являются поликлональными стимуляторами, и тот же тромбопоэтин стимулирует не только синтез тромбоцитов, но и эритроцитов [58, 59, 60]. Вполне возможно, что именно поэтому при гиперэргическом варианте сепсиса анемия менее выражена [61, 62, 63]. Косвенно об этом свидетельствуют недавно проведенные исследования [64].

То же самое касается и эритропоэтина, являющегося, вероятно, так же поликлональным активатором клеточных популяций, в чем мы убедились на примере детей, лечившихся на наших отделениях, рекомбинантным препаратом указанного и другими факторами роста фактора роста [65, 66, 67]. Мы отметили, что у части детей, которым назначали эритропоэтин для лечения анемий, особенно недоношенным, значительно увеличивается количество тромбоцитов (до 1 000 000 в 1 мкл.). Ранее, аналогичные наблюдения были получены в ряде экспериментальных и клинических работ [68, 69]. Их результаты показывают, что назначение эритропоэтина, а также высокий его уровень, приводит к тромбоцитозам, и обсуждаются вопросы: не приводит ли назначение эритропоэтина к более частому развитию тромбозов у детей, лечившихся данным препаратом. Вопрос в настоящее время остается открытым и вероятно необходимы дальнейшие исследования.

Повышенное содержание тромбоцитов при гиперэргическом варианте имеет, на наш взгляд, две стороны: «положительную» и «отрицательную».

Так, способность тромбоцитов абсорбировать и фагоцитировать бактерии, может быть рассмотрена, как механизм, способствующий ограничению генерализации процесса при варианте Б. К этому же процессу относится способность тромбоцитов синтезировать и высвобождать бактерицидные продукты типа β -лизина, активного в отношении различных групп микроорганизмов: *Bacillus*, *Clostridium*, *Micrococcus*, *Lactobacillus* и др. Тромбоциты способны продуцировать свободные радикалы кислорода, оказывающие бактерицидный эффект [70].

Что касается, «отрицательных» эффектов тромбоцитоза, а особенно повышенной функциональной активности тромбоцитов, отмечаемой именно при гиперэргическом варианте, то на возможную роль тромбоцит-производного фактора роста (ТПФР), выделяющегося при активации тромбоцитов, в развитии постгеморрагических гидроцефальных синдромов мы уже указывали [19, 71, 72], что согласуется с более поздними наблюдениями [73].

Также необходимо учитывать, что тромбоциты вырабатывают огромное, именно огромное количество веществ, влияющих на воспалительную реакцию. Все эти вещества, кроме основных, обладают еще спектром эффектов, способных вызвать или усилить ту или иную клиническую симптоматику.

Так, тот же ТПФР, кроме мощного пролиферативного эффекта на фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов, что может иметь значение в патогенезе легочной гипертензии и бронхолегочной дисплазии, чаще встречающихся именно при варианте Б сепсиса, обладает еще спектром эффектов.

ТПФР является сильным хемотаксическим фактором для нейтрофилов, моноцитов, фибробластов и гладких миоцитов [74, 75, 76]. Он, как и α -интерферон, эпидермальный фактор роста, является антагонистом ангиотензина II, особенно сильно угнетает ангиотензин II тип 2, являющегося ингибитором внеклеточных тирозинкиназ, регулирует Na/H насосы в гепатоцитах, как зависимые, так и независимые от протеин-киназы C, определяя тем самым внутриклеточное pH [77, 78].

Oatey P.B. et al. в 1999 [79] установили, что ТПФР стимулирует поглощение клетками глюкозы, хотя и во много раз меньше, чем инсулин. Возможно, меньшая частота гипергликемий в разгар процесса при гиперэргическом варианте сепсиса связана с этим эффектом ТПФР.

Практически одновременно были опубликованы результаты исследования [80] показавшего, что ТПФР, взаимодействуя с инсулин-подобным фактором роста, нейротрофином-3 (neurotrophin-3), стимулирует выживание и дифференцировку нейронов при их повреждении, даже при потере ими аксона, что может играть роль для неврологического прогноза у больных с разными вариантами сепсиса.

ТПФР обладает и вазодилиатирующими свойствами за счет снижения экспрессии α 1D-адренорецепторов, при этом никак не влияя на α 1A- и α 1B-адренорецепторы [81]. Авторы рассматривают ТПФР, как антагонист катехоламинов при сосудистых повреждениях.

Заключение

Полученные нами данные показывают, что два варианта сепсиса существенно отличаются, как между собой, так и от пневмонии, по большинству показателей, определяемых в стандартном клиническом анализе крови, что может, на наш взгляд, служить важным дифференциально-диагностическим критерием.

Гипоэргический вариант сепсиса характеризуется ранним развитием анемии, более глубокой, чем при варианте Б. Анемия носила гипорегенераторный характер и наблюдалась в течении всего периода заболевания. Это сочетается с имевшей место лимфопенией длительно (до

1 мес.) наблюдавшимся сдвигом лейкоцитарной формулы до промиелоцитов при одновременном отсутствии в ряду клеток метамиелоцитов и нередко миелоцитов («провал») наличием токсической зернистости нейтрофилов на фоне отсутствия нейтрофилеза часто полным отсутствием эозинофилов. Для большинства детей характерна тромбоцитопения. В целом такой вариант сепсиса можно охарактеризовать как «дефицитный». Необходимо иметь ввиду не только дефицит клеток крови, белков энергодефицит но и дефицит лимфокинов вследствие лимфопении а также возможный дефицит цитокинов моноцитарного происхождения.

При гиперэргическом варианте – «Б» на фоне повышенного или нормального содержания нейтрофилов у 81% детей лишь 32% детей имели единичный эпизод эозинопении. Абсолютное содержание лимфоцитов значительно колебалось от эпизодов лимфопении до лимфоцитоза (минимальные значения составили 17×10^9 а максимальные – 106×10^9) то есть достоверно выше чем у детей с гипоэргическим вариантом. Для детей данной группы характерен тромбоцитоз, как в начале, так и в разгар заболевания. Указанные изменения мы связываем как с особенностями реактивности (сохранения энергетических и пластических ресурсов и их гормонального обеспечения) при данном варианте сепсиса, так и с видом патогена, обусловивших иной цитокиновый профиль.

У детей, заболевших пневмонией, имеется адекватный ответ организма на инфекционный процесс, судя по динамике клинического анализа крови.

По нашему мнению, полученные результаты должны учитываться при трактовке диагноза и при проводимой терапии, особенно препаратами крови [84–86].

Литература

1. Мельников А.В. Клиника септических осложнений огнестрельных ран – М.: Медгиз, 1943. – 173 с.
2. Morag I, Strauss T, Lubin D. et al. Restrictive management of neonatal polycythemia. Am J Perinatol. 2011 Oct; 28 (9): 677–82.
3. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari A, Paul V.K. Management of polycythemia in neonates. Indian J Pediatr. 2010 Oct; 77 (10): 1117–21.
4. Zhang YL, Liu JT, Gao JS, et al. Influential and prognostic factors of small for gestational age infants. Chin Med J (Engl). 2009 Feb 20; 122 (4): 386–9.
5. Шумилина А.П., Скоромец А.А., Иванов Д.О. Внутреребрные сосудистые нарушения при полицитемии у новорожденных // Материалы Северо-Запад. конференции неврологов. СПб, апрель. – 1997. – С. 84–87.
6. Sergeyeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, et al. Congenital polycythemia in Chuvashia. Blood. 1997 Mar 15; 89 (6): 2148–54.
7. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. дисс. ... д-ра мед. Наук. – СПб, 2002. – 47 с
8. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – № 5. – С. 46–56.
9. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Кравцова А.А. Гормон роста тиреотропный гормон и трийодтиронин при неонатальном сепсисе: Материалы III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М., 2000. – С. 210–211.
10. Шабалова Н.Н., Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Особенности гормонального профиля при двух вариантах неонатального сепсиса: Сборник научных трудов «Актуальные вопросы

педиатрии, перинатологии и репродуктологии». Нижний Новгород, 2002. – С. 68–69

11. *Ivanov D.O., Shabalov N.P., Petrenko Y.V.* Hypothalamo-pituitary-thyroid system functioning in preterm infants. The J. Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012. 25 (2): 77–78.

12. *Knufner R., Hofmann S., Weissbach G.* et al. Molecular markers of the endothelium, the coagulation and the fibrinolytic systems in healthy newborns. Semin Thromb Hemost. 1998; 24 (5): 453–61.

13. *Falanga A., Marchetti M., Evangelista V.* et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood. 2000 Dec 15; 96 (13): 4261–6.

14. *Falanga A., Marchetti M., Barbui T., Smith C.W.* Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. Semin Hematol. 2005 Oct; 42 (4): 239–47

15. *Khairy M., Lasne D., Amelot A., et al.* Polymorphonuclear leukocyte and monocyte activation induced by plasma from patients with heparin-induced thrombocytopenia in whole blood. Thromb Haemost. 2004 Dec; 92 (6): 1411–9.

16. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова В.С.Паукова. М.: Медицина, 1995. – 640 с.

17. *Yost C.C., Weyrich A.S., Zimmerman G.A.* The platelet activating factor (PAF) signaling cascade in systemic inflammatory responses. Biochimie. 2010 Jun; 92 (6): 692–7.

18. *Edwards L.J., Constantinescu C.S.* Platelet activating factor/platelet activating factor receptor pathway as a potential therapeutic target in autoimmune diseases. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009 Jul; 8 (3): 182–90.

19. *Иванов Д.О.* Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией: Автореф. дисс. ... канд.наук. СПб., 1996.

20. *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. 22–32.

21. *Speer C.P.* Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. Eur J Pediatr. – 1999, Dec. – 158. – Suppl 1: – S 18–22.

22. *Royall J.A., Levin D.L.* Adult respiratory distress syndrome in pediatric patients. I. Clinical aspects, pathophysiology, pathology, and mechanisms of lung injury. J Pediatr. 1988 Feb; 112 (2): 169–80.

23. *Ewer A.K.* Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr Suppl. 2002; 91 (437): 2–5.

24. *Thompson A.M., Bizzarro M.J.* Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. Drugs. 2008; 68 (9): 1227–38.

25. *Frost B.L., Jilling T., Caplan M.S.* The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol. 2008 Apr; 32 (2): 100–6.

26. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н.* Сепсис новорожденных. Медицинский академический журнал. – 2001. – Т. 1, № 3. – С. 81–86.

27. *Ronco C.* Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Clin Nephrol. 1993. Oct; 40 (4): 187–98.

28. *Toft P., Gillsa T.* Acute renal failure in critically ill patients. Ugeskr Laeger. 2007 Feb 19; 169 (8): 692–5

29. *Ivanov D.O.* Diversity of the systemic inflammatory response syndrome of neonatal sepsis. The J. Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012. 25 (2): 35–36.

30. *Тур А.Ф., Шабалов Н.П.* Кровь здоровых детей разных возрастов. – Л.: Медицина, 1970, 191 с..

31. *Shamri R., Xenakis J.J., Spencer L.A.* Eosinophils in innate immunity: an evolving story. Cell Tissue Res. 2011 Jan; 343 (1): 57–83.

32. *Koyasu S, Moro K.* Role of Innate Lymphocytes in Infection and Inflammation. Front Immunol. 2012; 3: 101.

33. *Иванов Д.О., Евтюков Г.М.* Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации у новорожденных. В кн.: Материалы IV съезда ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М., 2002. – С. 150–151.

34. *Евтюков Г.М., Иванов Д.О., Петрова Н.А.* Сборник научных трудов детской инфекционной больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова. – СПб., 2002. – С. 60–65.

35. *Мечников И.И.* Лекции о сравнительной патологии воспаления. – М., 1947.

36. *Иванов Д.О., Селиванов В.П., Шабалова Н.Н.* Клинико-лабораторная характеристика течения неонатальной пневмонии и сепсиса. В сб.: «Новые методы диагностики, лечения, профилактики, реабилитации и медико-организационные проблемы педиатрии». – СПб., 2003. – С. 231–234.

37. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О.* Частота очагов инфекции различной локализации у новорожденных с двумя вариантами сепсиса и пневмонией: Материалы междисциплинарной научно-практической конференции стран СНГ «Перспективы и пути развития неотложной педиатрии». – СПб., 2006. С. 208–209.

38. *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. 2011. 6: 106–113.

39. *Иванов Д.О., Попов С.Д., Шабалов Н.П.* Роль наследственных факторов в развитии бронхолегочной дисплазии: Сборник материалов VII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2003. – С. 267–268.

40. *Иванов Д.О., Попов С.Д.* Бронхолегочной дисплазии – наследственная коллагенопатия? Материалы второго российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия», Россия. – М., 2003. – С. 156–157.

41. *Perez R.L., Ritzenthaler J.D., Roman J.* Transcriptional regulation of the interleukin-1beta promoter via fibrinogen engagement of the CD18 integrin receptor. Am J Respir Cell Mol Biol. 1999 May; 20 (5): 1059–66.

42. *Fujisawa T, Velichko S, Thai P, et al.* Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1beta and IL-17A; the NF-kappaB paradigm. J Immunol. 2009 Nov 15; 183 (10): 6236–43.

43. *Chavakis T, May A.E., Preissner K.T., Kanse S.M.* Molecular mechanisms of zinc-dependent leukocyte adhesion involving the urokinase receptor and beta2-integrins. Blood. 1999 May 1; 93 (9): 2976–83.

44. *Czekay R.P., Loskutov D.J.* Plasminogen activator inhibitors regulate cell adhesion through a uPAR-dependent mechanism. J Cell Physiol. 2009 Sep; 220 (3): 655–63.

45. *Higdon A., Diers A.R., Oh J.Y.* et al. Cell signalling by reactive lipid species: new concepts and molecular mechanisms. Biochem J. 2012 Mar 15; 442 (3): 453–64.

46. *Иванов Д.О.* Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2., № 1. – С. 68–91.

47. *Маслов М.С.* Детские болезни: Учебник. – Л.: Медгиз, 1946. – 552 с.

48. *Кассирский И.А.* Очерки рациональной химиотерапии. – М., 1951.

49. *Яновский Д.Н.* Картина крови и ее клиническое значение. – Киев: Государственное Медицинское Издательство УССР, 1957. – 543 с.

50. Стражеско Н.Д., Яновский Д.Н. Атлас клинической гематологии. – Киев, 1940.
51. Akuthota P, Weller P.F. Eosinophils and disease pathogenesis. *Semin Hematol.* 2012 Apr; 49 (2): 113–9.
52. Makepeace B.L., Martin C., Turner J.D., Specht S. Granulocytes in helminth infection -- who is calling the shots? *Curr Med Chem.* 2012; 19 (10): 1567–86.
53. Prince L.R., Graham K.J., Connolly J., Anwar S., Ridley R., Sabroe I., Foster S.J., Whyte M.K. Staphylococcus aureus induces eosinophil cell death mediated by α -hemolysin. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e31506.
54. Горбунова Н.А. Эритродиализ при экстремальных воздействиях и его роль в регенерации крови // Гематология и трансфузиология. – 1985. – № 2. – С. 23–27.
55. Vanassche T., Kauskot A., Verhaegen J., Peetermans W.E., van Ryn J., Schneewind O., Hoylaerts M.F., Verhamme P. Fibrin formation by staphylothrombin facilitates Staphylococcus aureus-induced platelet aggregation. *Thromb Haemost.* 2012 May 31; 107 (6): 1107–21.
56. Riaz A.H., Tasma B.E., Woodman M.E., Wooten R.M., Worth R.G. Human platelets efficiently kill IgG-opsonized E. coli. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012 Jun; 65 (1): 78–83.
57. Harding M., Kubes P. Innate immunity in the vasculature: interactions with pathogenic bacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2012 Feb; 15 (1): 85–91.
58. Parekh C., Sahaghian A., Kim W., Scholes J., Ge S, Zhu Y., Asgharzadeh S., Hollis R., Kohn D., Ji L., Malvar J., Wang X., Crooks G. Novel pathways to erythropoiesis induced by dimerization of intracellular C-Mpl in human hematopoietic progenitors. *Stem Cells.* 2012 Apr; 30 (4): 697–708.
59. Giona F., Teofili L., Moleti M.L., Martini M., Palumbo G., Amendola A., Mazzucconi M.G., Testi A.M., Pignoloni P., Orlando S.M., Capodimonti S., Nanni M., Leone G., Larocca L.M., Foa R. Thrombocytopenia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood.* 2012 Mar 8; 119 (10): 2219–27.
60. Sallmon H., Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. *Curr Opin Pediatr.* 2012 Feb; 24 (1): 16–22.
61. Исламова К.Ф., Иванов Д.О. Особенности реакции лейкоцитарного ростка у детей, перенесших различные формы неонатальной патологии (по данным отдаленного катмнеза): Материалы Российской научной конференции «Педиатрия из XIX в XXI век». – СПб., 2005, С. 81–82.
62. Курзина Е.А., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Показатели клинического анализа крови у новорожденных в период адаптации // Бюллетень Федерального Центра Сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 6: 93–102.
63. Шабалова Н.Н., Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Жетишев Р.А. Характеристика эритроцитов в динамике ДВС-синдрома при различных клинико-лабораторных вариантах неонатального сепсиса: Материалы IV съезда ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М., 2002. – С. 176–178.
64. Eissa D.S., El-Farrash R.A. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis. *Platelets.* 2012 Jul 2.
65. Шабалов Н.П., Жетишев Р.А., Иванов Д.О. Эритропоэтин при неонатальном сепсисе. В сб. Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика. – СПб.: ВМА, 2001. – С. 27–30.
66. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Чистякова В.Ю. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в терапии инфекционно-септических заболеваний у новорожденных: Материалы X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2003. – С. 58.
67. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Чистякова В.Ю. Терапия гранулоцитарным-колониестимулирующим фактором («гранулоцитом») при неонатальном сепсисе: Материалы второго российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия», Россия. – М., 2003. – С. 155–156.
68. Zaoui P., Bayle F., Maurizi J., Foret M., DalSoglio S., Vialtel P. Early thrombosis in kidney grafted into patient treated with erythropoietin. *Lancet.* 1988 Oct 22; 2 (8617): 956.
69. Leonard D.K. Vascular access thrombosis in epoetin alfa therapy. *ANNA J.* 1991 Aug; 18 (4): 371–6.
70. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides of blood: templates for novel antimicrobial agents. *Blood.* 2000 Oct 15; 96 (8): 2664–72.
71. Иванов Д.О. Связь компонентов системы гемостаза с мозговой гемоликвородинамикой в неонатальном периоде: Материалы научной конференции молодых ученых России, посвященной 50-летию Академии медицинских наук. – М., 1995. С. 267–270.
72. Шабалова Н.Н., Иванов Д.О., Плотникова Е.В. Особенности тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с перинатальной гипоксией: Сбор. материалов конгр. педиатров РФ. – М., 1995. – С. 165–166.
73. Ohno M., Suzuki A., Suzuki K., Yamano T., Shimada M., Ando T. Cerebellar infarction in a young boy. *Acta Paediatr.* 1999 Oct; 88 (10): 1162–5.
74. Grotendorst G.R., Chang T., Seppø H.E., Kleinman H.K., Martin G.R. Platelet-derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 1982 Nov; 113 (2): 261–6.
75. Deuel T.F., Senior R.M., Huang J.S., Griffin G.L. Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *J Clin Invest.* 1982 Apr; 69 (4): 1046–9.
76. Dardik A., Yamashita A., Aziz F., Asada H., Sumpio B.E. Shear stress-stimulated endothelial cells induce smooth muscle cell chemotaxis via platelet-derived growth factor-BB and interleukin-1 α . *J Vasc Surg.* 2005 Feb; 41 (2): 321–31.
77. Di Sario A., Bendia E., Svegliati Baroni G., Ridolfi F., Bolognini L., Feliciangeli G., Jezequel A.M., Orlandi F., Benedetti A. Intracellular pathways mediating Na⁺/H⁺ exchange activation by platelet-derived growth factor in rat hepatic stellate cells. *Gastroenterology.* 1999 May; 116 (5): 1155–66.
78. Egan C.G., Wainwright C.L., Wadsworth R.M., Nixon G.F. PDGF-induced signaling in proliferating and differentiated vascular smooth muscle: effects of altered intracellular Ca²⁺ regulation. *Cardiovasc Res.* 2005 Aug 1; 67 (2): 308–16.
79. Oatey P.B., Venkateswarlu K., Williams A.G., Fletcher L.M., Foulstone E.J., Cullen P.J., Tavarū J.M. Confocal imaging of the subcellular distribution of phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate in insulin- and PDGF-stimulated 3T3-L1 adipocytes. *Biochem J.* 1999 Dec 1; 344 Pt 2: 511–8.
80. Meier C., Parmantier E., Brennan A., Mirsky R., Jessen K.R. Developing Schwann cells acquire the ability to survive without axons by establishing an autocrine circuit involving insulin-like growth factor, neurotrophin-3, and platelet-derived growth factor-BB. *J Neurosci.* 1999 May 15; 19 (10): 3847–59.
81. Xin X., Yang N., Faber J.E. Platelet-derived growth factor-BB inhibits rat α 1D-adrenergic receptor gene expression in vascular smooth muscle cells by inducing AP-2-like protein binding to α 1D proximal promoter region. *Mol Pharmacol.* 1999 Dec; 56 (6): 1152–61.
82. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. История гемотрансфузиологии (два первых этапа). *Детская медицина Северо-Запада.* 2012. 3 (2): 78–92.
83. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Этапы истории переливания крови в акушерстве и педиатрии. *Проблемы женского здоровья.* 2012. 7 (2): 79–85.
84. Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Фот А.Ю. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель // *Детская медицина Северо-Запада.* 2012. 3 (2): 4–15.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Е.М. Козлова¹, Д.О. Иванов², Ю.В. Петренко²

¹ *Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия*

² *Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

Козлова Елена Михайловна – профессор кафедры педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии; **Иванов Дмитрий Олегович** – директор института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; **Петренко Юрий Валентинович** – заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных. 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» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д.2, Санкт-Петербург, Россия. 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме.

В обзоре представлены современные представления о развитии острой почечной недостаточности у детей. Представлены: этиология, основные звенья патогенеза синдрома ОПН, варианты терапии. Выделены особенности течения синдрома ОПН в периоде новорожденности.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, новорожденные, лечение ОПН

ACUTE RENAL FAILURE IN NEONATES

E.N. Kozlova¹, D.O. Ivanov², Y.V. Petrenko²

¹ *State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy*

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

Correspondenting 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.

This review presents the current understanding of the development of acute renal failure in children. Submitted by: etiology, pathogenesis basic ARF syndrome, treatment options. The features of the current syndrome of acute renal failure in the neonatal period.

Key words: acute renal failure, newborns, treatment of acute renal failure

Статья поступила в редакцию 05.04.2012, принята к печати 15.04.2012.

(ОПН) – неспецифический синдром различной этиологии, развивающийся в связи с внезапным выключением гомеостатических функций почек, в основе которого лежит гипоксия почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и развитием интерстициального отека [1].

У новорожденных следует различать острую почечную недостаточность и остро возникшую декомпенсацию врожденной патологии мочевыводящей системы. Поскольку внутриутробно органом выделения продуктов азотистого обмена является плацента, а олигурия – состояние, физиологичное для первых дней жизни и первое мочеиспускание в родовом зале может пройти незамеченным, почечная недостаточность вследствие врожденной патологии обычно обнаруживается на 3–4 день жизни [2]. Дифференциальной диагностике помогают данные анамнеза (наличие наследственной патологии, маловодие во время беременности), осмотра

(отеки при рождении, пальпируемое объемное образование в брюшной полости), ультразвукового исследования. Кроме того, при осмотре следует обращать внимание на наличие стигм эмбриогенеза. Чаше других при врожденной патологии почек встречаются аномалии развития ушных раковин, единственная пупочная артерия, гипоспадия, аноректальные аномалии, аномалии позвоночника и атрезия пищевода. Наряду с синдромом Поттера, включающим в себя агенезию почек, гипоплазию легких и аномалии скелета (в том числе лицевого), при другой врожденной патологии мочевыводящей системы может развиваться сходный симптомокомплекс, связанный с маловодием: плоский нос, низко расположенные уши, скошенный подбородок, артрогриппоз (гипоплазия легких может присутствовать в той или иной степени). При этом дифференциальная диагностика ОПН и хронической почечной недостаточности (ХПН) порой очень условна. Во-первых, постренальная ОПН почти всегда развивает-

ся на фоне врожденной патологии. Во-вторых, для диагностики некоторых заболеваний требуется проведение сложных исследований (сцинтиграфия, биопсия почек), которые не всегда доступны в остром периоде, особенно у новорожденных. И, наконец, некоторые врожденные особенности почек могут никак себя не проявлять при благополучном течении перинатального периода, но при соответствующих условиях станут фактором, способствующим развитию ОПН [3].

Функции почек объединяет общее предназначение – поддержание гомеостаза. Почки являются одним из центральных органов практически всех функциональных систем, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма. Они участвуют в поддержании гомеостаза посредством четырех процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, канальцевой секреции и синтеза биологически активных веществ [4].

Клубочковая фильтрация осуществляется за счет градиента давлений, возникающего в сосудистом клубочке между афферентной и эфферентной артериолами, и особенностей строения гломерулярного филтра, пропускающего воду, низкомолекулярные вещества и задерживающего крупные молекулы. Основным проявлением снижения скорости клубочковой фильтрации является уменьшение диуреза и повышение в плазме крови веществ, выделяющихся путем фильтрации (в частности, продуктов азотистого обмена).

Канальцевая реабсорбция является процессом активным, АТФ-зависимым. Она наиболее актуальна для натрия, кальция, аминокислот, хлоридов и бикарбонатов, реабсорбирующихся после фильтрации на 99%. Глюкоза в норме реабсорбируется на 100%, фосфаты, калий и магний на 90%. Реабсорбция воды завершается в собирательных трубочках.

Канальцевая секреция, также активный процесс, имеет значение для выделения ионов водорода, аммония, калия. Многие ксенобиотики, являющиеся слабыми кислотами и основаниями, также выделяются путем канальцевой секреции. При этом возможна конкуренция между эндогенными веществами и ксенобиотиками вследствие универсальности механизмов секреции, что следует учитывать при назначении дополнительных лекарственных препаратов (в том числе водорастворимых витаминов и антибиотиков) у детей с признаками поражения канальцевого эпителия. Канальцевая секреция достигает «взрослого уровня» лишь к 3–4 годам жизни, то есть значительно позже, чем клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция, которые увеличиваются существенно уже на первом году жизни и стабилизируются между вторым и третьим годом жизни. По мнению некоторых авторов, у глубоко недоношенных детей функции почек достигают «взрослого уровня» еще позже, к 8 годам жизни [5].

Повреждение канальцев ведет к развитию электролитных нарушений и изменению кислотно-основного состояния.

Синтез – в почках вырабатываются ренин, эритропоэтин, активная форма витамина D, простагландины, брадикинин, урокиназа.

В патогенезе ОПН важное значение имеют ренин и простагландин E2. Образование ренина происходит в

юктагломерулярном аппарате при снижении кровенаполнения афферентной артерии и/или уменьшении притока жидкости к области macula densa (при снижении скорости клубочковой фильтрации и/или увеличении реабсорбции воды в проксимальных канальцах). Ренин стимулирует вазоконстрикторное действие ангиотензина, а он, в свою очередь, ведет к повышению выработки альдостерона корой надпочечников. Результатом действия альдостерона является повышение реабсорбции натрия и воды. При увеличении притока жидкости и натрия к области macula densa включаются механизмы тубулогломерулярной обратной связи: торможение выработки ренина, снижение скорости клубочковой фильтрации. При неолигурической ОПН именно так замыкается «почечный круг».

Простагландин E2 усиливает кровоток почки, вызывает натрийурез, по-видимому, угнетая реабсорбцию натрия и воды в проксимальных канальцах, модулирует действие антидиуретического гормона, способствуя повышению диуреза. Снижение его синтеза, наблюдающиеся может при использовании нестероидных противовоспалительных средств, приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и диуреза.

Нарушения синтеза активной формы витамина D и эритропоэтина приобретают значение в восстановительном периоде ОПН, внося свой вклад в развитие рахита и анемии.

Особенности функций почек у новорожденных

Почечный кровоток у новорожденных значительно ниже, чем у взрослых, и составляет лишь 5% от системного. Поэтому в неонатальном периоде преренальная ОПН, связанная с кратковременным нарушением кровоснабжения почки, встречается значительно чаще, чем у детей старшего возраста (до 85% всех случаев ОПН по сравнению с 50% у взрослых) [3].

В то же время почки новорожденных более устойчивы к гипоксии, так как большая часть функционирующих нефронов расположена в юкстамедуллярной зоне с более высоким парциальным напряжением кислорода. Несмотря на это, постгипоксическое поражение почек развивается у 50–70% детей, перенесших тяжелую сочетанную или острую гипоксию [6–10].

При оценке функций почек следует учитывать следующие моменты.

Скорость клубочковой фильтрации у новорожденных составляет лишь 27% от таковой у взрослых, поэтому время полувыведения различных препаратов у них увеличено в два раза и более (отсюда рекомендации по 24–36-часовому интервалу между введениями аминогликозидов) [11].

Энергозависимые процессы канальцевой секреции и реабсорбции у новорожденных протекают менее интенсивно. Это связано и с особенностями строения канальцевого эпителия (незрелая щеточная кайма, «низкие» клетки), и с меньшей длиной и шириной канальцев, и с особенностями кровоснабжения (часть крови направляется в паренхиму мозгового слоя, минуя канальцы).

Процессы реабсорбции в собирательных трубочках к моменту рождения выражены достаточно хорошо.

Именно поэтому, несмотря на сниженную реабсорбцию в проксимальных канальцах, новорожденные склонны к задержке натрия и воды. В то же время чувствительность собирательных трубочек к вазопрессину в неонатальном периоде снижена.

Вследствие недостаточности противоточно-множительного механизма новорожденные имеют более низкую плотность (1002–1015 для недоношенных, 1001–1020 для доношенных) и осмолярность (200–500 для недоношенных, 600–800 мОсм/л для доношенных) мочи.

Все функциональные показатели зависят от срока гестации и возраста после рождения.

Диагностика нарушений функций почек у новорожденных

Клубочковая фильтрация

Отражением уровня клубочковой фильтрации служат величина диуреза, уровень продуктов азотистого обмена (мочевина, креатинин) в сыворотке крови, клиренс эндогенного креатинина.

Диурез – строго говоря, не является показателем, отражающим лишь скорость клубочковой фильтрации. Его величина определяется суммой процессов фильтрации и реабсорбции. Почки начинают функционировать внутриутробно, и на 40-й неделе плод выделяет в околоплодную жидкость до 20–25 мл мочи в час. В первые дни после рождения диурез резко снижается. Данные о времени первого мочеиспускания представлены в табл. 1.

Таким образом, задержка первого мочеиспускания более чем на сутки является подозрительной на патологию почек. При этом надо учитывать, что первое мочеиспускание у новорожденных часто проходит незамеченным.

При оценке диуреза у новорожденных можно пользоваться следующими критериями:

Нормальный диурез = 6–8 мл × день жизни × масса тела (кг) (или 0,5–2,5 мл/кг/ч в 1–2-е сутки; 1–5 мл/кг/ч в последующие дни);

Олигурия – менее 0,5 мл/кг/ч в 1–2-е сутки; менее 1 мл/кг/ч в последующие дни;

Анурия – отсутствие диуреза в течение 72 часов;

Полиурия – более 5 мл/кг/ч.

При оценке диуреза необходимо учитывать наличие факторов, которые могут повлиять на его величину. Как известно диурез может уменьшаться из-за недостаточного поступления или избыточных потерь жидкости организмом.

Диурез может уменьшиться вследствие следующих причин:

– увеличение неощутимых потерь жидкости (фототерапия, использование открытой реанимационной систе-

мы с источником лучистого тепла, одышка, повышение температуры тела, беспокойство);

– наличие патологических потерь (срыгивания, рвота, диарея, ликворея, потеря из дренажей или ран);

– водная депривация (недостаточное поступление молока или смеси при энтеральном питании, сниженный объем жидкости при внутривенном ее введении).

Причины вполне ожидаемы и «управляемы», однако, при длительном существовании и большой выраженности могут привести к значимой гиповолемии, а соответственно, олигурии.

При снижении диуреза у ребенка, перенесшего тяжелую асфиксию, следует исключить синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (увеличение реабсорбции воды на уровне собирательных трубочек). Характерным для него является отсутствие повышения уровня сывороточного креатинина, выведение концентрированной мочи.

Увеличение диуреза – явление более редкое и обычно связано с применением лекарственных препаратов и большой жидкостной нагрузки (следует помнить, что возможности организма новорожденного по выведению избытка жидкости и натрия ограничены).

Уровень сывороточного креатинина – достаточно корректно отражает скорость клубочковой фильтрации, хотя и не является идеальным маркером. В основном креатинин выводится путем клубочковой фильтрации, хотя возможность выделения его путем канальцевой секреции уже доказана [4]. Известно, что она тормозится такими препаратами, как триметоприм и циметидин. Уровень сывороточного креатинина может определяться двумя методами: с использованием реакции Яффе и иминогидролазным способом. При использовании второго метода значения показателя в среднем в 1,3–1,4 раза ниже, чем при определении концентрации с помощью реакции Яффе. Более распространенным в практике является именно метод Яффе [12].

Значения креатинина, определенного с использованием этой реакции, могут оказаться ниже истинных при наличии в сыворотке высокого уровня глюкозы, мочевой кислоты, кетоновых тел, а также некоторых лекарственных препаратов (ампициллин, цефалоспорины, аскорбиновая кислота, фуросемид). Высокая гипербилирубинемия также «занижает» показатели креатинина.

Значения сывороточного креатинина зависят от срока гестации и возраста ребенка.

Мнение разных авторов в отношении уровня сывороточного креатинина у доношенных детей практически совпадают [13].

Результаты исследований, проведенных у недоношенных детей, более противоречивы [14–17]: колебания на

Таблица 1

Время первого мочеиспускания (D. Clark, 1977)

Время	Доношенные	Недоношенные
Родовой зал	12,9%	21,2%
1–8 ч	51,1%	83,7%
9–16 ч	91,1%	98,7%
17–24 ч	100%	100%

Таблица 2

Уровень сывороточного креатинина (мкмоль/л) у новорожденных

Срок гестации (нед)	Постальный возраст (нед)		
	1	2–8	>8
25–28	123,2 ± 70,4	79,2 ± 44,0	35,2 ± 17,6
29–34	79,2 ± 26,4	61,6 ± 26,4	26,4 ± 8,8
38–42	44,0 ± 8,8	35,2 ± 8,8	35,2 ± 8,8

первой неделе жизни составляют от 78 до 221 мкмоль/л (на вторые сутки жизни у детей со сроком гестации 23–26 недель).

Считается, что более высокий уровень креатинина сразу после рождения может быть связан с поступлением его от матери [18]. Кроме того, для новорожденных доказана возможность его реабсорбции в эпителии канальцев почек. По нашему мнению, имеет значение и повышенное поступление креатинина в кровь из мышечной ткани при тяжелой гипоксии.

Существует мнение, что при диагностике острой почечной недостаточности следует ориентироваться не столько на сам уровень сывороточного креатинина, сколько на скорость его нарастания, которая составляет 60–120 мкмоль/л в остром периоде ОПН.

С другой стороны установлено, что низкий уровень сывороточного креатинина у больных в критических состояниях ассоциируется с неблагоприятным исходом [19].

Уровень мочевины крови определяется характером питания и повышается при катаболической направленности обмена, что характерно для новорожденных. Кроме того, давно известно, что мочевина способна пассивно реабсорбироваться в канальцах почек, следуя по градиенту концентрации за водой. Поэтому в качестве критерия нарушения функций почек уровень мочевины крови уступает креатинину. Диагностическое значение может иметь коэффициент мочевина крови/креатинин крови, о чем будет сказано ниже.

Уровень цистатина С

В последнее время все больше внимания уделяется определению уровня сывороточного цистатина С как идеального маркера скорости клубочковой фильтрации у детей.

Цистатин С – негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Это белок, который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках, не секретируется проксимальными почечными канальцами. Основной метод его определения – иммунотурбидиметрический.

В качестве нормы можно ориентироваться на ряд проведенных в течение последних десяти лет исследований [20–23]. Концентрация цистатина С в крови ребенка не зависит от материнской, также не выявлено зависимости от пола, характера питания, мышечной массы и т.д. Тем не менее, срок гестации имеет значение. Так, у недоношенных новорожденных средние уровни цистатина С составляют $1,88 \pm 0,36$ мг/л, а у доношенных – $1,70 \pm 0,26$ мг/л (референтные интервалы – 1,34–2,57 мг/л для недоношенных новорожденных и 1,36–2,23 мг/л для доношенных). После рождения уровни цистатина С быстро снижаются и после 3 лет уже не зависят от возраста. Референтные интервалы составляют для детей до 1 года – 0,75–1,87 мг/л; от 1 до 3 лет – 0,68–1,60 мг/л; в возрасте 3–16 лет – 0,51–1,31 мг/л.

Клиренс эндогенного креатинина

В литературе можно встретить формулы, при помощи которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывается только по уровню креатинина в сыворотке. Наиболее часто используются формулы Шварцта и Баррата. Согласно формуле Баррата $СКФ = 0,45 \times D/R_{кр}$, где D – длина тела в см, 0,45 – эмпирический коэффициент, $R_{кр}$ – плазматическая концентрация креатининовых хромогенов (мг%). Эта формула была усовершенствована Шварцем и др. и в итоге приняла вид [24]:

$СКФ = R \times L/P_{сг}$, где L – длина тела в см, $P_{сг}$ – значение креатинина плазмы крови в мкмоль/л, R – коэффициент, зависящий от массы тела ребенка: при массе более 12 кг – 49, от 5 до 12 кг – 39, от 3 до 5 кг – 35, от 2 до 3 кг – 29, при массе менее 2 кг – 26.

Поскольку образование креатинина зависит от величины мышечной массы индивида, введение дифференцированного коэффициента вполне оправдано.

Однако для более точной оценки клубочковых функций необходимо определять не просто уровень креатинина в сыворотке крови, а клиренс эндогенного креатинина. Классически он определяется по формуле Ван-Слайка с учетом значений креатинина как в сыворотке крови, так и в моче, и минутного диуреза.

Клиренс – объем плазмы в миллилитрах, который, проходя через почки, полностью освобождается от какого-либо вещества в минуту: $C = U \times D/P$, где C – абсолютный клиренс, U – креатинин мочи, D – минутный диурез, P – креатинин крови

Более показательным является клиренс относительный, пересчитанный на стандартную поверхность тела ($1,73 \text{ м}^2$):

$$C_{\text{отн}} = C_{\text{абс}} \times \text{площадь тела}$$

При расчете относительного клиренса площадь тела ребенка вычисляется по формуле: $0,0167 \times V_{\text{рост}} (\text{см}) \times \text{масса} (\text{кг})$

Нормы клиренса эндогенного креатинина по данным разных источников достаточно сильно различаются: А.В. Папаян, 2000, – 15–20 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$; Ю.Е. Вельтищев, 1979, – 25 – 30 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$; G.B. Avery, 1987 (цитата по Н.П. Шабалову, 1997), – 40–65 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$.

У детей с очень низкой массой тела значения клиренса эндогенного креатинина таковы: на 1-ой неделе медиана составляет 12,5 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ (10-й и 90-й перцентили – 7 и 22 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ соответственно), на 2-й – 16 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ (10 и 26 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$), на 3–4-й – 20 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ (11–34 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$), на 5–6-й – 23 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ (15–36 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$), на 7–9-й – 29 (17–36 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$) [42].

Наиболее подробно отражает значения клиренса эндогенного креатинина в зависимости от срока гестации следующая таблица [25].

Исследование канальцевых функций

Индексы, связанные с выведением натрия.

Из всего многообразия методов исследования канальцевых функций важнейшее значение при острой почечной недостаточности имеет уровень выведения с мочой натрия и расчетные коэффициенты, связанные с ним.

Таблица 3

Клиренс эндогенного креатинина у новорожденных (мл/мин 1,73 м²)

	3 перцентиль	10 перцентиль	медиана	90 перцентиль	97 перцентиль
27 недель гестации					
7 сут	7,9	8,7	13,4	18,1	18,9
14 сут	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
21 сут	12,5	13,3	18,0	22,7	23,5
28 сут	15,5	16,3	21,0	25,7	26,5
28 недель гестации					
7 сут	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
14 сут	13,5	14,4	19,1	23,8	24,6
21 сут	15,3	16,1	20,8	25,5	26,3
28 сут	18,3	18,7	23,9	28,1	29,4
29 недель гестации					
7 сут	13,6	14,4	19,1	23,8	24,6
14 сут	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
21 сут	18,2	19,0	23,7	28,4	29,2
28 сут	21,2	21,6	26,7	30,9	32,2
30 недель гестации					
7 сут	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
14 сут	19,3	20,1	24,8	29,4	30,3
21 сут	21,0	21,8	26,5	31,2	32,0
28 сут	24,0	24,4	29,6	33,8	35,0
31 неделя гестации					
7 сут	19,3	20,1	24,8	29,5	30,3
14 сут	22,1	22,9	27,6	32,3	33,1
21 сут	23,9	24,7	29,4	34,1	34,9
28 сут	26,9	27,3	32,4	36,6	37,9

Для расчета СКФ могут быть использованы следующие формулы:

7 сут – СКФ = $-63,57 + 2,85 \times \text{ГВ}$

14 сут – СКФ = $-60,73 + 2,85 \times \text{ГВ}$

21 сут – СКФ = $-58,97 + 2,85 \times \text{ГВ}$

28 сут – СКФ = $-55,93 + 2,85 \times \text{ГВ}$.

Определение экскретируемой фракции натрия (ЭФн) (%) проводится следующим образом:

$\text{ЭФн} = (\text{Una} \times \text{Pcr}) / (\text{Pna} \times \text{Ucr}) (\times 100\%)$,

где Una – концентрация натрия в моче (ммоль/л), Ucr – концентрация креатинина в моче (мкмоль/л), Pcr – уровень сывороточного креатинина (мкмоль/л), Pna – уровень натрия сыворотки (плазмы) крови (ммоль/л).

Индекс почечной недостаточности (ИПН) рассчитывается по формуле:

$\text{ИПН} = \text{Una} / (\text{Ucr} \times \text{Pcr})$,

где Una – концентрация натрия в моче (ммоль/л), Ucr – концентрация креатинина в моче (мкмоль/л), Pcr – уровень сывороточного креатинина (мкмоль/л).

Как таковых норм для данных показателей не существует, поскольку используются они для дифференциальной диагностики преренальной и ренальной форм ОПН и дают представление о включении механизмов компенсации [2, 3, 26].

Дополнительные методы исследования канальцевых функций

Поражение канальцевого эпителия приводит к нарушению процессов секреции и реабсорбции, что проявляется в глюкозурии и протеинурии, обнаруживаемых при исследовании общего анализа мочи.

Поскольку величина экскреции глюкозы зависит, в том числе, от ее концентрации внутри канальцев, наличие глюкозурии может определяться избыточным внутривенным ее введением при проведении инфузионной терапии (или нарушениями утилизации ее тканями).

Протеинурия может быть клубочкового и канальцевого происхождения. Для уточнения характера поражения нефронов необходимо определить качественный состав белков мочи. Появление в моче β-2-микроглобулина свидетельствует о дисфункции канальцев [20, 21, 26]. У здоровых новорожденных в возрасте 1–2 суток уровень β-2-микроглобулина равен $1,5 \pm 0,8$ мг/л; в возрасте 3–5 суток – $1,8 \pm 0,3$ мг/л; 8–10 суток – $1,4 \pm 0,2$ мг/л; 11–15 суток – $1,2 \pm 0,2$ мг/л; 16–30 суток – $0,5 \pm 0,1$ мг/л [27].

В качестве вспомогательного метода исследования, отражающего морфологическое состояние канальцевого эпителия, особенно при использовании нефротоксичных препаратов в лечении, полезно исследование активности ферментов мочи. Раньше других повышается активность энзимов щеточной каймы: нейтральной α-глюкозидазы (НАГ); γ-глутамилтрансферазы (ГГТ); щелочной фосфатазы (ЩФ). (За рубежом в клинической практике чаще исследуется активность НАГ [26,28]. Данные, представленные в отечественной литературе, в основном касаются ГГТ и ЩФ. Активность ГГТ у здоровых новорожденных в возрасте 7–10 суток равна $57,5 \pm 1,2$ МЕ/мг

креатинина, в возрасте 1–2 месяцев – $46,2 \pm 2,8$ МЕ/мг креатинина. Для щелочной фосфатазы данные показатели составляют $17,1 \pm 1,4$ и $13,5 \pm 2,3$ МЕ/мг креатинина соответственно [27].

По нашим данным, разброс показателей для ГГТ более широк. У здоровых новорожденных в возрасте 4–5 дней медиана составляет 74,5 МЕ/мг креатинина, 10-й и 90-й перцентили – 33,4 и 134,0 МЕ/мг креатинина соответственно. К концу 2-й недели жизни показатели снижаются: 62,6; 40,4 и 109,4 МЕ/мг креатинина соответственно [29]. При грубом поражении канальцевого эпителия активность энзимов щеточной каймы снижается значительно, что может быть связано с развитием феномена «утечки ферментов».

Среди других методов ранней диагностики нарушений функции почек можно вспомнить определение в моче ретинол-связанного протеина [26]. В настоящее время среди наиболее актуальных маркеров называют молекулу повреждения почек-1 (kidney injury molecule-1 – KIM-1) [25, 74], нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) [30–32], интерлейкина-18 [30, 32].

Классификация острой почечной недостаточности

В связи с наличием разногласий в интерпретации понятия «острая почечная недостаточность» в 2004 г. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group была предложена классификация ОПН по степени тяжести [33]. В качестве основных критериев были приняты степень повышения сывороточного креатинина, снижения СКФ и диуреза. Данная классификация, как и нормы сывороточного креатинина, определенные той же группой, разработаны для взрослых пациентов [34–36].

Классификация получила название «RIFLE» – аббревиатура слов «risk», «injury», «failure», «loss», «end-stage». Согласно данной классификации выделяют пять стадий поражений почек.

1-я стадия (риск почечной дисфункции) может быть констатирована при наличии повышения сывороточного креатинина в 1,5 раза, или при снижении СКФ на 25%, или при снижении диуреза менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 часов

2-я стадия (повреждение почек) подразумевает повышение сывороточного креатинина в 2 раза, или снижение СКФ на 50%, или снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/час в течение 12 часов

3-я стадия (собственно почечная недостаточность) выставляется при повышении сывороточного креатинина в 3 раза, снижении СКФ на 75%, снижении диуреза до 0,3 мл/кг/час в течение 24 часов или анурии в течение 12 часов

4-я стадия (утрата функций почек) – необходимость в проведении почечной заместительной терапии (диализ) в течение 4 недель – 3 месяцев

5-я стадия (конечная стадия болезни) – необходимость в проведении почечной заместительной терапии в течение 3 месяцев и более.

В данной классификации прослеживается важная тенденция – диагностировать острое повреждение почек

(официально признанный термин) на начальных стадиях [33, 37–39].

Пять лет назад была предложена педиатрическая классификация острого повреждения почек (pRIFLE) [30, 40], в которой за основу берется КЭК, рассчитанный по формуле Шварц с учетом уровня сывороточного креатинина. Ведущее значение имеет его снижение на 25, 50 и 75% для первой-третьей стадии соответственно.

Для новорожденных данная классификация применяться не может, так как единого мнения по поводу базового уровня сывороточного креатинина у детей разного гестационного возраста не существует.

Классическим определением острой почечной недостаточности у новорожденных ранее считалось повышение сывороточного креатинина более 110 мкмоль/л (за рубежом $132,5$ мкмоль/л = 1,5 мг/дл) [78] и снижение диуреза менее 1 мл/кг/час [6, 12].

В настоящее время четких диагностических критериев для ОПН у новорожденных нет.

Традиционно выделяют три формы острой почечной недостаточности: прerenальную, ренальную и постренальную [2, 41, 42]. По данным разных авторов, прerenальная ОПН составляет от 55 до 85%, ренальная – от 12 до 40% и постренальная (здесь мнения разных авторов совпадают) около 3–5%. Преобладание ренальных или прerenальных форм определяется в большей степени возрастом пациентов. У новорожденных детей преобладают функциональные (прerenальные) нарушения.

В свою очередь, в течении ОПН выделяют четыре стадии: начальную, олигоанурии, полиурии и восстановления. Иногда третью и четвертую стадии объединяют в одну.

Распространенность ОПН

Данные по распространенности патологии достаточно разноречивы. В среднем, ОПН встречается у 3 детей на 1 млн. детского населения, грудные дети составляют 1/3 пациентов [1]. У 1–25% больных, находящихся в отделении реанимации, по данным, приводимым различными клиниками, встречается ОПН [3, 43–48].

Патофизиология, клинические и лабораторные проявления разных форм ОПН

Прerenальная ОПН может развиваться при снижении системного кровотока вследствие абсолютной гиповолемии или других причин. Абсолютная гиповолемия у новорожденных чаще встречается при кровопотере (фето-фетальная или фето-плацентарная трансфузия, кровотечение при отслойке плаценты, массивные кровоизлияния). Другими причинами гипотензии могут служить сепсис, врожденные пороки сердца с обеднением большого круга кровообращения, тяжелая асфиксия, операции [6, 49, 50]. Патогенез гипотензии при сепсисе и асфиксии достаточно сложен: непосредственное поражение мышцы сердца, изменения регуляции сосудистого тонуса, нарушение проницаемости сосудов и т. д. Кроме того, поражению почек при данной патологии способствуют нарушения в системе гемостаза.

Снижение системного кровотока приводит к снижению кровотока почечного. Далее включаются механизмы регуляции: миогенный, нервный (активация симпатической нервной системы), эндокринный (ренин-ангиотензин-альдостерон; простагландины) [41]. В результате происходит расширение afferentной и сужение effluentной артериол, повышение гидростатического давления в клубочках, увеличение скорости клубочковой фильтрации. На уровне канальцев повышается активная реабсорбция натрия и воды и связанная с этим реабсорбция мочевины.

Механизмы компенсации позволяют поддерживать клубочковую фильтрацию до тех пор, пока будет восстановлен системный кровоток. Препаратами, которые могут нарушить данный механизм, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (угнетают синтез простагландинов) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Поэтому использование индометацина (ибуфена) для закрытия открытого артериального протока (особенно на фоне нестабильной гемодинамики) должно быть осторожным [51]. Гиповолемию необходимо купировать до введения препарата. Исследования по профилактическому использованию низких доз допамина, лазикса и теофиллина в данной ситуации эффективности не показали [52, 53]. Однако одно из проведенных исследований показало эффективность профилактического применения теофиллина у доношенных детей при тяжелой гипоксии [54]. Кроме того, НПВС и ингибиторы АПФ должны с осторожностью использоваться на поздних сроках беременности вследствие своего влияния на почечный кровоток. Антенатальное применение глюкокортикоидов негативного действия на функции почек не оказывало.

Клинические симптомы преренальной ОПН определяются основной патологией, вызвавшей снижение почечного кровотока. Особое внимание следует уделить наличию признаков нарушения периферического кровообращения (симптом «бледного пятна», сероватый оттенок кожных покровов), проявлениям поражения сердца (глухость тонов, мягкость пульса и его асимметрия). Уровень артериального давления имеет меньшее значение в диагностике преренальной ОПН, поскольку системное давление может быть не только нормальным, но даже несколько повышенным за счет централизации кровообращения. В то же время артериальное давление должно быть хотя бы однократно измерено на всех конечностях (для исключения коарктации аорты, которая также может приводить к нарушениям почечного кровотока).

В лабораторной диагностике наиболее значимыми являются уровень сывороточного креатинина, мочевины, соотношение мочевины и креатинина, величина экскретируемой фракции натрия.

Общий анализ мочи при преренальной ОПН, как правило, не имеет грубых изменений. Возможна незначительная протеинурия, единичные гиалиновые цилиндры.

Уровень сывороточного креатинина при преренальной ОПН повышен умеренно. Отношение мочевины сыворотки к креатинину составляет более 80 при измерении обоих показателей в ммоль/л. Это объясняется увеличением реабсорбции мочевины вслед за реабсорбцией натрия и воды (действие альдостерона вследствие

увеличения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Данные причины приводят и к снижению величины экскретируемой фракции натрия (менее 1%).

При длительном сохранении сниженного почечного кровотока (в среднем, более 24 часов) преренальная ОПН переходит в ренальную с непосредственным поражением паренхимы почек. Данное утверждение справедливо и для постренальной ОПН.

Постренальная ОПН в неонатальной практике, как правило, развивается на фоне врожденных пороков развития мочевыводящей системы: задний клапан уретры, сужения и стенозы уретры и мочеточников, выраженный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, киста уретры и т. д. [2, 3]. Обструкции мицелием грибов или кристаллами при нефролитиазе на уровне ниже почек являются очень редкими. Задний клапан уретры считается наиболее вероятной причиной постренальной ОПН у мальчиков. При этом осложнением его может быть развитие мочевого асцита.

Другой возможной причиной острой задержки мочеиспускания может служить нейрогенная дисфункция мочевого пузыря вследствие тяжелой асфиксии или родовой травмы (особенно при наличии сопутствующей патологии позвоночника или ягодичном предлежании).

Поэтому первым мероприятием при подозрении на постренальную ОПН является осторожная катетеризация мочевого пузыря, особенно при наличии пальпируемого образования выше лонной кости. Помогает в диагностике проведение ультразвукового исследования. Введение рентгеноконтрастных веществ до купирования проявлений ОПН противопоказано. Лабораторные данные особой диагностической ценности не имеют.

Единственно возможным методом лечения является коррекция порока. При невозможности экстренной радикальной коррекции проводится наложение нефро- или везикостомы.

Сохранение обструкции вызывает повышение гидростатического давления внутри нефронов, повреждение тубулярного эпителия, снижение клубочковой фильтрации, то есть приводит к развитию ренальной формы острой почечной недостаточности.

Ренальная ОПН подразумевает развитие недостаточности функций при наличии непосредственного поражения почечной паренхимы. В зависимости от патогенеза она может развиваться при длительном сохранении преренальной (чаще) или постренальной (редко) ОПН или первично при воздействии нефротоксичных веществ, экзогенных или эндогенных. Как правило, в этих случаях развивается острый тубулярный некроз.

Основными причинами развития острого тубулярного некроза у новорожденных являются тяжелая асфиксия, сепсис, применение нефротоксичных препаратов, образование эндогенных субстратов (свободный гемоглобин, миоглобин) [6, 7, 55, 56]. Часто наблюдается сочетание нескольких факторов. Например, назначение аминогликозидов ребенку, перенесшему тяжелую асфиксию. Вообще из применяемых в неонатологии препаратов нефротоксичными являются антибиотики (аминогликозиды, гликопептиды, цефалоспорины), противогрибковые (водорастворимая форма амфотерицина В) и противовирусные препараты (ацикловир), нестероидные

противовоспалительные средства (индометацин) [57]. Нефротоксичность может опосредоваться рядом механизмов: влияние на почечный кровоток (индометацин, амфотерицин В), нарушение энергетического обмена клетки (аминогликозиды), иммунокомплексный характер поражения (цефалоспорины), образование нерастворимых преципитатов в просвете канальцев (ацикловир). Описано и нефротоксическое действие фуросемида за счет снижения реабсорбции кальция, повышения его концентрации в просвете канальцев вплоть до нефролитиаза и развития ОПН [58]. Токсическое действие миоглобина и гемоглобина реализуется путем нарушения реологических свойств мочи и ее выведения. Снижение скорости клубочковой фильтрации и соответствующее уменьшение количества выводимой мочи с повышением концентрации токсичных веществ в просвете канальца усиливает токсическое действие веществ. Показано значение в развитии ОПН и генетических факторов [40, 59].

При ренальной форме ОПН имеет смысл выделение олигурического и неолигурического вариантов. Данное разграничение имеет четкое морфо-функциональное обоснование.

Наиболее уязвимыми при гипоксии являются клетки тубулярного эпителия, обладающие высокой реабсорбционной и секреторной активностью. Данные процессы являются энергозависимыми и нарушаются первыми при страдании клетки. В целом, морфологические изменения при тубулярном некрозе описываются следующим образом: повреждение щеточной каймы канальцевого эпителия, очаговое слущивание эпителиальных клеток проксимальных канальцев с обнажением базальной мембраны, расширение дистальных канальцев с образованием в их просвете зернистых цилиндров. В то же время с первых дней начинается репарация эпителия. Участки свежего поражения могут чередоваться с участками репарации.

В том случае, если поражение канальцев ограничивается функциональными изменениями и/или повреждением только щеточной каймы, развивается неолигурический вариант ОПН. В этом случае активная реабсорбция натрия и воды нарушается, так как клетка не может справиться с энергозависимыми процессами. Диурез оказывается сохраненным не из-за восстановления процесса фильтрации, а вследствие нарушения реабсорбции.

При более грубом поражении диурез снижается резко и значительно вследствие нескольких моментов: повышение гидростатического давления внутри капсулы Боумена при обструкции канальцев, пассивная реабсорбция воды через обнаженную базальную мембрану по градиенту концентрации, тубулогломерулярная обратная связь при поступлении избытка жидкости и натрия в область плотного пятна и наконец, нарастание интерстициального отека.

Острый кортикальный некроз

Развитие ОПН при двустороннем поражении сосудов почек представляет собой особый патологический процесс, реализующийся в развитии кортикального некроза [3, 60]. Причинами кортикального некроза могут быть ДВС-синдром различной этиологии, в том числе вследс-

ствие длительного вазоспазма [61–65]. Принято считать, что более короткий спазм ведет к развитию острого тубулярного некроза, более длительный – к кортикальному некрозу, выражающемуся в тромбозе и некрозе артериол и гломерул. Тромбоз сосудов почек обнаруживается на вскрытии у 5% детей до 3 мес. и в 6–7% случаев является причиной развития ОПН.

В зависимости от величины области поражения морфологически выделяют 5 форм острого кортикального некроза: «фокальная» (отдельные участки некроза гломерул и канальцев без тромбоза); «минорная» (участки поражения становятся больше, выявляются тромбы), «очаговая» (поражение до 2/3 коры), «большая» (почти вся кора вовлечена в процесс), «сливная» (обширный некроз без вовлечения артериол). Естественно, выраженность клинических и лабораторных проявлений зависит от формы.

25 лет назад была создана клинко-анатомическая классификация ОПН, отражающая большую часть причин, приводящих к развитию данной патологии:

Ишемическая нефропатия при шоке («шоковая почка»)

Симметричный (билатеральный) кортикальный некроз почек

Постреанимационная нефропатия

Осмотический нефроз (гидропический нефроз)

Острый нефроз при экзотоксикозах («экзотоксическая почка»)

Острый нефроз при эндотоксикозах («эндотоксическая почка»)

Особый интерес представляет выделение осмотического (гидропического) нефроза, который по мнению авторов классификации встречался у больных детей, которым применяли методы интенсивной терапии с введением чрезмерно большого количества жидкости.

Клинические и лабораторные проявления ренальной формы острой почечной недостаточности разнообразны и определяются выраженностью и стадией процесса, наличием сопутствующей патологии.

В остром периоде основные клинические проявления связаны с перегрузкой жидкостью, характерной для олигурической ОПН: отеки вплоть до отека легких и головного мозга, гидроторакс, асцит.

Проявления уремии (уремические гастриты, плевриты, перикардиты) появляются при выраженном повышении уровня мочевины сыворотки крови.

Нарушения гемостаза (обычно вследствие тромбоцитопатии), присоединение госпитальной инфекции также являются достаточно частыми проявлениями ОПН у новорожденных.

Вялость, гипорефлексия, мышечная гипотония, другие неврологические расстройства, вплоть до судорог и комы, могут быть проявлениями основной патологии, приведшей к развитию ОПН, а могут усугубляться нарушениями гомеостаза, характерными для почечной патологии.

Болевой синдром не упоминается среди признаков, характерных для ОПН у новорожденных, однако часто описывается у взрослых при остром кортикальном некрозе вследствие сосудистых расстройств, при нефролитиазе и в других случаях. Поэтому забывать о возможности его развития у младенцев не следует. По нашему

мнению, он просто не оценивался у новорожденных детей. Недооценка ведет к отсутствию терапии, сохранение болевого синдрома – к дальнейшему расстройству почечной гемодинамики.

Артериальная гипертензия – один из патогномических для поражения почек признаков. При постановке диагноза гипертензии можно ориентироваться на следующие цифры: недоношенные до 1 кг – более 60 мм рт. ст.; 1–2 кг – более 70 мм рт. ст.; 1,6–2,5 кг – более 80 мм рт. ст.; доношенные в 1-й день – более 90 мм рт. ст.; 7-й день – более 95 мм рт. ст.; 8–30-й день – более 100–104 мм рт. ст.

Ультразвуковые находки при ОПН неспецифичны: умеренное увеличение почек, нарушение дифференцировки коркового и мозгового вещества. УЗИ может помочь в дифференциальной диагностике ОПН и ХПН на фоне врожденных пороков развития, оценке наличия признаков незрелости, определении почечного кровотока [10, 66].

При лабораторных исследованиях обнаруживается метаболический ацидоз, часто компенсированный за счет респираторного компонента. Развитие ацидоза связано с нарушением реабсорбции бикарбонатов в проксимальных отделах нефрона, снижением секреции аммиака и нелетучих кислот в дистальных канальцах. Моча имеет щелочную реакцию.

При исследовании уровня сывороточного креатинина обнаруживается его выраженное повышение, которое продолжается в течение длительного времени. Уровень мочевины повышается в меньшей степени, чем при преренальной ОПН.

Исследование количества тромбоцитов и коагулограммы необходимо при подозрении на кортикальный некроз. В тяжелых случаях возможно выявление тромбоцитопении и коагулопатии потребления. Ранним маркером является повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Вследствие поражения активных процессов и повреждения щеточной каймы происходит нарушение реабсорбции натрия и увеличение его выведения с соответствующим ростом экскретируемой фракции натрия.

На данных диагностических признаках основаны принципы дифференциальной диагностики ренальной и преренальной формы ОПН. Затрудняемся назвать первого автора данных критериев, поскольку разные ее варианты встречаются во всех публикациях, посвященных острой почечной недостаточности со ссылками на различные источники или без них (табл. 4) [2, 3].

Следует отметить, что в разных источниках мы нашли разные варианты данной таблицы, различающиеся по значениям некоторых показателей. Так, пограничными значениями ИПН для дифференциальной диагностики называются цифры от 1 до 3, экскретируемая фракция натрия при преренальной ОПН варьирует от 1% до 2,5%, при ренальной – от 2,5 до 3%.

В крови наблюдается гипонатриемия. Причиной ее являются как разведение плазмы, так и истинные потери натрия при нарушении его реабсорбции. Исследования показывают, что тяжелая гипонатриемия (ниже 120 ммоль/л) коррелирует с плохим прогнозом [67].

Другими значимыми нарушениями электролитного гомеостаза являются гиперкалиемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия [68].

Причинами гиперкалиемии могут служить снижение клубочковой фильтрации и снижение канальцевой секреции калия в дистальных канальцах. Поэтому гиперкалиемия может наблюдаться и при неолитической форме ОПН. Наиболее тяжелыми при гиперкалиемии являются проявления со стороны сердца, которые появляются у новорожденных при уровне калия выше 6 ммоль/л. Для активного выявления признаков гиперкалиемии необходим мониторинг ЭКГ (возможен мониторинг на дисплее, при подозрении на наличие изменений желательнее проведение ЭКГ в 12 отведениях). Для гиперкалиемии характерно возникновение высокого заостренного зубца R, расширение комплекса QRS, удлинение интервала PQ, тахикардия, в тяжелых случаях развитие фибрилляции желудочков. В литературе наиболее характерным проявлением называют именно изменения зубца T, однако, при наличии транзиторной ишемии миокарда ориентироваться только на данный показатель затруднительно, так как уплощение и инверсия зубца T являются характерными признаками гипоксического поражения миокарда желудочков. Поэтому особенно важно проведение электрокардиографии в динамике [69]. Меры при появлении признаков гиперкалиемии будут описаны ниже.

Гиперфосфатемия развивается в основном за счет снижения СКФ, так как даже в норме реабсорбция фосфатов в канальцах значительно ниже, чем реабсорбция натрия или кальция. Особой роли в развитии клиники острого периода ОПН гиперфосфатемия не играет, однако при относительной сохранности регуляторных механизмов она может привести к гипокальциемии за счет снижения реабсорбции кальция. Кроме того, при поражении почек нарушается синтез активного метаболита витами-

Таблица 4

Дифференциальный диагноз преренальной и ренальной ОПН

Показатель	Преренальная	Ренальная
Осмоляльность мочи (мосм/л)	>400	<400
Осмолярность мочи/ осмолярность плазмы	>1,2	<1,2
Мочевина мочи/ мочевины плазмы	>10	<10
Креатинин мочи/креатинин плазмы	>40	<20
Фракционная экскреция натрия	<1%	>3%
Соотношение концентрации креатинина в моче и плазме	29 + 16	10 + 4
Индекс почечной недостаточности	<1	>1
Концентрация натрия в моче (ммоль/л)	31 + 19	63 + 35
Ответ на водную нагрузку с фуросемидом	Увеличение диуреза	Ответа нет

на D, что приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике. В то же время метаболический ацидоз позволяет поддерживать уровень ионизированного кальция на относительно стабильном уровне, при попытках же агрессивной борьбы с ацидозом путем введения раствора натрия бикарбоната может произойти резкое снижение ионизированного кальция с развитием судорог.

Общий анализ мочи при ренальной ОПН может быть достаточно показательным: протеинурия, глюкозурия, свидетельствующие о поражении канальцевого эпителия, гематурия, цилиндрурия (цилиндры зернистые, могут быть окрашены в коричневый цвет). Наличие мицелия грибов, кристаллов, свободного гемоглобина, миоглобина могут быть полезны в выяснении причин внутриканальцевой обструкции.

Повышение уровня β 2-глобулина, активности ферментов канальцевого эпителия также могут свидетельствовать о наличии острого тубулярного некроза.

Поскольку длительность острой почечной недостаточности не ограничивается несколькими днями, постепенно присоединяются и другие проявления: о присоединении госпитальных инфекций было сказано выше, снижение синтеза эритропоэтина приводит к развитию нормохромной анемии, невозможность проведения адекватной нутритивной поддержки (олигурия при отсутствии диализа) может привести к развитию гипотермии.

В полиурической стадии состояние ребенка остается тяжелым. Возникает риск развития эксикоза, гипокалиемии и гипонатриемии с соответствующими клиническими проявлениями.

Поэтому подход к лечению острой почечной недостаточности должен быть комплексным.

Особенности ОПН при тромбозах сосудов почек

Основным, но не единственным, фактором риска для развития тромбозов почечных сосудов является катетеризация пупочных сосудов. Тромбозы характерны для детей, перенесших тяжелую асфиксию, имеющих признаки дегидратации, проявления сепсиса, врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза, т. е. те состояния, которые приводят к развитию ОПН другой этиологии.

Отличительными признаками тромбоза почечных сосудов служат наличие гематурии (макрогематурии), увеличение почек при пальпации и при ультразвуковом исследовании, а также выраженный болевой синдром и напряжение мышц передней брюшной стенки. Для тромбоза почечных артерий характерно значительное и стойкое повышение артериального давления. Тромбоз почечных вен в начале заболевания развитием артериальной гипертензии, как правило, не сопровождается.

Выраженность клинической симптоматики и исходы заболевания определяются местом обструкции кровотока, наличием коллатералей и возможностями реканализации.

Для уточнения характера поражения необходимо проведение специальных методов исследования: сцинтиграфии, экскреторной урографии, ангиографии.

Лечение острой почечной недостаточности

Лечение постренальной ОПН сводится к устранению причин, вызвавших обструкцию мочевых путей.

При прerenальной форме основной задачей является восстановление адекватной перфузии почек. Поэтому терапия определяется факторами, эту гипоперфузию вызвавшими [70–73]. Напомним, что в периоде новорожденности наиболее частыми причинами являются кровотечения, врожденные пороки сердца с обеднением большого круга кровообращения, сепсис, тяжелая асфиксия.

При кровопотере необходимо экстренное переливание эритроцитов. Вопрос выбора коллоидных или кристаллоидных препаратов в остальных случаях остается дискуссионным [74]. Сравнение коллоидов и кристаллоидов не выявило значимых преимуществ какой-либо группы. Однако данные, приведенные в обзоре, опубликованном в 2006 г., заставляют задуматься об обоснованности развития ГЭК-индуцированной дисфункции почек с осмотическим их повреждением [75]. К тому же ряд авторов склоняется все же в сторону солевых растворов (физиологический раствор) [73, 76].

Рекомендуется введение нагрузочной дозы 10–20 мл/кг [3, 77]. Последующее применение лазикса в дозе 2 мг/кг – рекомендация советских детских нефрологов [3] – является несколько забытым, но не противоречит современным взглядам на патогенез ОПН и принципам использования петлевых диуретиков при данной патологии [78–80]. Возможно повторное введение физ. раствора в той же дозе. Рекомендуется проведение эхокардиографии с доплерографией и контроль за состоянием почечного кровотока.

При отсутствии эффекта необходимо раннее начало инфузии инотропных препаратов [75, 77, 81]. Результаты мета-анализа проведенных исследований показали отсутствие эффекта в данной ситуации от доз, которые ранее называли «почечными» [82, 83]. Таким образом, при развитии прerenальной ОПН более адекватным будет введение допамина в дозе 4–6 мкг/кг/мин. В этой дозе допамин влияет не только на дофаминовые, но и на адренорецепторы, а также стимулирует натрийурез, оказывая тем самым мочегонный эффект. Проведенные исследования не показали разницы между отдаленными результатами при использовании допамина и добутамина при гипотензии у новорожденных [84, 85], однако работы ряда авторов свидетельствуют в пользу применения допамина для стабилизации артериального давления и улучшения почечного кровотока [86], добутамин больше показан при наличии кардиальных дисфункций [81]. Эпинефрин не имеет преимуществ в данной ситуации [87].

Наибольшие сложности вызывает лечение ренальной формы ОПН. Поэтому на данном вопросе необходимо остановиться подробнее.

Консервативная терапия

Основной задачей терапии при ренальной форме ОПН является поддержание гомеостаза в ожидании восстановления функций почек.

Важным моментом является питание [2, 3]. По возможности (при отсутствии энтероколита или врожденных пороков развития кишечника) необходимо сохранить зондовое питание (о самостоятельном сосании речь обычно не идет). Кроме прочих преимуществ, в этом случае больше вероятность избежать холестаза, который неблагоприятным образом сказывается на функциях почки.

У детей без диализа при назначении питания необходимо помнить о некоторых ограничениях.

Первым лимитирующим фактором при назначении питания ребенку с ОПН является необходимость уменьшения объема вводимой жидкости (при олигурической ОПН). При олигурии следует пользоваться расчетом жидкости по диурезу. При этом временной промежуток продолжительностью в сутки, мы считаем слишком большим для острой фазы. Коррекцию количества вводимой жидкости более правильно проводить через каждые 4–6 часов. На последующий временной промежуток объем вводимой жидкости будет составлять диурез за предыдущий срок + объем неощутимых потерь (30 мл/кг/сутки для доношенного ребенка, 50–70 мл/кг/сутки для ребенка недоношенного, соответственно деленное на 6 или 4). Неощутимые потери желателно уменьшить (режим кювета, использование шапочек, достаточное увлажнение кислородно-воздушной смеси), так как в этом случае легче контролировать потребление/выход жидкости. В случае неолигурической формы ОПН объем вводимой жидкости может соответствовать физпотребности. Необходим строгий контроль за диурезом (катетеризация мочевого пузыря обязательна несмотря на высокий риск инфицирования, предпочтительно использование закрытых мочевых систем) и массой тела (считается, что в острой фазе заболевания ребенок должен терять около 0,5% массы тела в сутки).

Поскольку выведение продуктов азотистого обмена при ОПН затруднено, питание должно обеспечивать основные энергетические потребности во избежание катаболической направленности метаболизма. Так, суточный калораж не должен быть менее 100 ккал/кг. Некоторые авторы рекомендуют 120 ккал/кг. При повышении температуры, сердечной недостаточности, сепсисе энергетические потребности возрастают. Состав смеси для энтерального или парентерального питания не должен содержать большое количество белка (поступление в организм не более 1 г/кг; 0,5 г/кг в остром периоде). Полное исключение белка также необоснованно, поскольку ограничивает поступление незаменимых аминокислот. Остальной калораж должен обеспечиваться за счет жи-

ров и углеводов. Кроме того, смесь должна быть обогащена кальцием и обеднена калием и фосфатами. Специальной смеси для энтерального питания новорожденных с ОПН не существует.

Мы сравнили грудное молоко, гидролизат, обычную адаптированную смесь и смесь для недоношенных по следующим показателям: калораж, белки, жиры, углеводы, калий, кальций, фосфаты и получили следующие результаты:

Следовательно, оптимальным можно считать использование грудного молока или обычной адаптированной смеси. Недостаточное содержание кальция можно компенсировать дополнительным его назначением. В литературе встречаются данные о добавлении к питанию растительных масел, содержащих ТСЦ. Однако, не имея собственного опыта, мы не можем рекомендовать подобный подход.

Поскольку вторым по важности ограничением при питании является белковая нагрузка и ребенок, находящийся в тяжелом состоянии, не может получать достаточные объемы энтерального питания вследствие пониженной толерантности к нему, оставшийся калораж можно восполнить за счет внутривенного введения жидкости: глюкозы и липидов (при отсутствии противопоказаний к их введению). Введение жиров необходимо еще и по той причине, что они являются основным источником энергии для клеток эпителия почек (β -окисление жирных кислот).

При невозможности энтерального питания (или недостаточном его объеме) растворы кристаллических аминокислот могут использоваться внутривенно. Нет данных, согласно которым специализированные растворы для больных с почечной недостаточностью рекомендовались бы и новорожденным с ОПН. Поэтому оправданным является применение растворов аминокислот, предназначенных для новорожденных и детей грудного возраста (Аминовеноз Инфант). Необходимо помнить об опасности превышения общей белковой нагрузки и скорости введения препарата (не более 2 мл/кг/час для 5% растворов и 1 мл/кг/час для 10% растворов).

В остальном, энтеральное и парентеральное питание проводятся по общим правилам.

Использование мочегонных препаратов

Единственным препаратом мочегонного действия, используемым при ОПН у новорожденных, является фуросемид (лазикс). Механизм его действия основан на угнетении транспорта ионов хлора и котранспорта натрия в области петли Генле. Но фуросемид является и препаратом с известным нефротоксическим действием

Таблица 5

Состав грудного молока и смесей для новорожденных

Показатели на 100 мл	Грудное молоко	гидролизат	Обычная смесь	Смесь для недоношенных
Калораж (ккал)	65	70	67	70
Белки (г)	1,1	2,1	1,2	2,0
Жиры (г)	3,5	3,56	3,6	3,6
Углеводы (г)	7,0	7,65	7,5	7,5
Калий (мг)	53	88	59	75
Кальций (мг)	33	54	41	87
Фосфаты (мг)	15	36	21	48

(опосредованным через нарушение транспорта кальция), поэтому его сочетание с другими нефротоксическими препаратами (аминогликозиды, гликопептиды, индометацин) является потенциально опасным [88]. Абсолютным противопоказанием для применения фуросемида является анурия более 6–12 часов или олигурия более 48 часов. Фуросемид нельзя применять до восполнения объема циркулирующей крови.

В настоящее время большинство авторов говорит о недостаточной эффективности применения фуросемида при ОПН [89, 90], существует и мнение о том, что его использование может даже повышать летальность.

В то же время его введение во многих случаях является полезным. Так, рассматривается возможность перехода олигурической ОПН в неолигурическую после применения фуросемида [78, 80, 91]. По-видимому, это связано с улучшением реологических свойств мочи при увеличении количества натрия и воды в просвете канальцев. Другие авторы рекомендуют применение диуретиков в условиях жидкостной перегрузки [92] (эффективность препарата при транзиторном тахипноэ новорожденных не доказана) [93]. Каких-либо рекомендаций по кратности и длительности применения фуросемида не дается. Оправданным в данном случае будет соблюдение принципа разумной достаточности (при условии наличия ответа). Следующей клинической ситуацией, в которой может применяться фуросемид, является гиперкалиемия: фуросемид способствует выведению калия почками. Основным осложнением длительного применения фуросемида является нефролитиаз. Данных о применении нового петлевого диуретика (торсемида) у детей пока нет.

Антибактериальная терапия

Поскольку достаточно часто ОПН развивается на фоне септического процесса, а еще чаще (до 50–70% случаев) осложняется инфекциями, вопрос о назначении антибактериальной терапии встает достаточно остро. В то же время подавляющее большинство применяемых в неонатологии антибиотиков не метаболизируется в печени и выделяется почками в неизмененном виде. При снижении диуреза концентрация антибиотиков в канальцах почек увеличивается, нефротоксичность растет. Кроме того, при наличии нефункционирующих нефронов (что наблюдается при ОПН), возрастает нагрузка на нефроны функционирующие с соответствующим увеличением токсических воздействий.

Следовательно, необходим выбор наименее нефротоксичных препаратов, кратности и дозы их введения.

Аминогликозидные антибиотики по уровню нефротоксичности стоят на первом месте не только среди антибактериальных препаратов, но и среди потенциально нефротоксичных средств вообще. Механизм их действия связан с блокированием процессов, происходящих в митохондриях. Причем мишенью являются как бактериальные клетки, так и митохондрии клеток тубулярного эпителия. Страдают энергозависимые процессы, развивается сначала неолигурическая, а при прогрессировании процесса олигурическая ОПН. Таким образом, аминогликозиды должны назначаться новорожденным с риском развития ОПН лишь по жизненным показаниям. Кратность введения не должна превышать одного раза в сутки.

Вторым по нефротоксичности препаратом обычно называют ванкомицин (группа гликопептидов). Следует учитывать, что у пациентов с нормальными функциями почек период полувыведения препарата составляет 4–6 часов. При нарушении функций почек это время увеличивается до 7–10 суток. Как и цефалоспорины, ванкомицин может вызывать развитие иммунопатологического процесса в интерстиции почек.

Таким образом, препаратами выбора при развитии инфекции являются β -лактамы антибиотики, хотя и они не являются для почек абсолютно безвредными. Нефротоксичность уменьшается в ряду карбапенемы > цефалоспорины > пенициллины. Однако описано развитие острого тубулярного некроза на введение ампициллина новорожденному ребенку. Поэтому важно соблюдать дозы и кратность введения препарата.

Амоксициллин/клавулановая кислота – при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин/1,73 м² рекомендуется введение нормальной дозы, затем половинная доза через каждые 12 часов; при клиренсе менее 10 мл/мин/1,73 м² – нормальная доза, затем половинная через 24 часа

Цефотаксим – рекомендуется снижение дозы при клиренсе менее 5 мл/мин/1,73 м² – введение нормальной дозы, затем половинной с обычной частотой

Цефтриаксон – при снижении клиренса менее 10 мл/мин/1,73 м² доза не должна превышать 40 мг/кг

Цефтазидим – см. табл. 6.

Цефоперазон в большей степени, чем другие цефалоспорины, выделяется с желчью, поэтому ограничения в отношении него менее строгие.

При необходимости применения карбапенемов предпочтение с точки зрения безопасности почек должно быть отдано меропенему, так как тиенам (имипенем/циластин) имеет в своем составе компонент, действующий на уровне почек (циластин угнетает активность фермента, метаболизирующего имипенем). Любое воздействие на метаболизм эпителиальных клеток в условиях ОПН является нежелательным.

Рекомендации по назначению меропенема представлены в табл. 7

Таблица 6

Доза и кратность введения цефтазидима при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Доза (% от нормальной)	Интервал между введениями
30–50	50–100	12
15–30	50–100	24
5–15	25–50	24
<5	25–50	48

Таблица 7

Доза и кратность введения меропенема при почечной недостаточности.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Доза (% от нормальной)	Интервал между введениями
26–50	100	12
10–25	50	12
<10	50	24

Конечно, оптимальным было бы проведение антибактериальной терапии под контролем концентрации препарата в крови. Однако лекарственный мониторинг в подавляющем большинстве стационаров нашей страны является недостижимым пожеланием.

Экстренная коррекция нарушений гомеостаза

Гиперкалиемия – повышение уровня калия плазмы выше 7,5 ммоль/л является абсолютным показанием к проведению диализа [1]. При значениях от 5,5 до 7,5 ммоль/л возможно проведения ряда мероприятий.

Следует помнить о возможности развития у глубококонедоношенных детей так называемой неолигурической гиперкалиемии, связанной с увеличением перехода калия из внутриклеточного пространства во внеклеточное [94, 95]. Данное состояние не является безопасным для ребенка, поскольку изменяется трансмембранная разность потенциалов, что может привести к нарушению функций возбудимости и проводимости. Именно поэтому и подчеркивается желательность проведения ЭКГ.

Соответственно все способы снижения уровня калия в плазме можно разделить на методы, улучшающие поступление калия внутрь клетки (глюкозо-инсулиновая смесь (1 ЕД инсулина на 2,5 г глюкозы); введение 10% раствора кальция глюконата (0,5–1 мл/кг); введение натрия бикарбоната при наличии сопутствующего метаболического ацидоза (снижение pH на 0,1 ЕД вызывает снижение уровня калия на 0,3–0,4 ммоль/л)), и методы, способствующие его выведению (пероральное или ректальное введение ионообменных смол, использование петлевых диуретиков, диализ, внутривенное или ингаляционное введение сальбутамола (доза 2,5–5 мг на 1–2 мл физ. раствора через небулайзер) [94, 95].

При неолигурической гиперкалиемии доказана эффективность трех методов (ионообменные смолы, глюкозо-инсулиновая смесь, сальбутамол).

Однако использование ионообменных смол для нас в настоящее время недоступно. Каждый из других методов имеет свои противопоказания. Препараты, улучшающие проникновение калия в клетки, следует с осторожностью применять при олигурической гиперкалиемии. Передозировка инсулина может привести к гипогликемии у недоношенных детей. Введение бикарбонатов, наряду с развитием ятрогенного алкалоза, может привести к гипокальциемии за счет уменьшения ионизированной фракции кальция. Может развиваться судорожная готовность. Сальбутамол необходимо использовать осторожно у новорожденных с артериальной гипертензией и тахикардией.

Гипокальциемия

При ОПН особенно важен контроль за уровнем ионизированного кальция, который снижается при повышении pH. Поэтому коррекция метаболического ацидоза внутривенным введением бикарбоната должна проводиться очень осторожно. Уровень общего кальция зависит от выраженности гиперфосфатемии, способности почек вырабатывать активный метаболит витамина D и сохранности канальцевой реабсорбции ионов кальция.

Экстренная коррекция уровня кальция крови проводится введением 10% раствора глюконата кальция (0,5–1 мл/кг). Показанием служит наличие судорожной готовности или признаки гиперкалиемии на ЭКГ.

Плановое введение кальция должно быть осторожным и не превышать физиологической нормы. Для внутривенного введения используется 10% раствор глюконата кальция в дозе 1 мл/кг. Но предпочтительным считается пероральное назначение препарата кальция, при котором тормозится всасывание фосфора. Препаратом выбора является кальция карбонат, существующий в виде порошка и известный под названием «мел осажденный», а также в виде таблеток «Гастривил», «Таблетки антацидные», «Калтрейт 600», «Кальцимакс» и т.д. Существуют и комбинированные препараты кальция карбоната, обладающие антацидным действием. Расчетная доза для новорожденных 0,125 г по кальцию три раза в сутки во время еды. При назначении препаратов кальция необходим контроль за его уровнем в крови.

Назначение активных метаболитов витамина D для профилактики и лечения гипокальциемии и рахита рекомендуется рядом авторов [2, 3].

Гипонатриемия

Коррекция гипонатриемии начинает проводиться лишь при снижении его уровня менее 120 ммоль/л. Целью является достижение концентрации 125 ммоль/л. Расчетная формула выглядит следующим образом. Дефицит натрия (ммоль) = $0,6 \times \text{масса тела} \times (125 - \text{уровень натрия плазмы/сыворотки крови})$. Для коррекции рекомендуется использовать физ. раствор, не применять растворы более высоких концентраций.

Метаболический ацидоз

Как правило, специальной коррекции метаболического ацидоза не требуется. При снижении pH ниже 7,3 возможно назначение бикарбоната внутрь, при pH ниже 7,2 внутривенно. Вводится половина расчетной дозы (ммоль), равной $0,6 \times \text{Мт} \times \text{ВЕ}$. (1 мл 5% раствора бикарбоната содержит 0,6 ммоль ионов бикарбоната). Может использоваться цитратная смесь внутрь (7,0 лимонной кислоты, 4,8 цитрата натрия, воды до 100 мл). В 1 мл смеси содержится 1 ммоль ионов бикарбоната.

Лечение артериальной гипертензии

Основными препаратами для лечения артериальной гипертензии, связанной с патологией почек, являются β -блокаторы (пропранолол в дозе 0,5–5 мг/кг/сутки per os через 6–12 часов; лабеталол в дозе 1–20 мг/кг/сутки per os, 0,2–1,0 мг/кг/сутки в/в болюсно, 0,25–3,0 мг/кг/час инфузия), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин в дозе 0,125–0,5 мг/кг/сутки per os через 6–8 часов, максимальная доза 3 мг/кг/сутки), вазодилататоры (гидралазин в дозе 0,1–0,6 мг/кг в/м или в/в струйно через 4–6 часов; 0,75–5,0 мкг/кг/мин инфузия) [3]. Доза подбирается индивидуально под контролем артериального давления.

Особенности терапии при тромбозах венозных сосудов

Препаратом выбора при тромбозе почечных сосудов, приведшем к развитию ОПН, служит низкомолекулярный гепарин (Эноксапарин, Фраксипарин). Действие его характеризуется выраженной активностью в отношении фактора Ха и низкой активностью в отношении фактора Па, т.е. антиагрегантная активность превышает антикоагуляционную в отличие от стандартного гепарина. Кроме того, его фармакокинетика более предсказуема, а клиренс выше, чем у стандартного гепарина. Стандартная доза для новорожденных составляет 1,5 мг/кг подкожно два раза в сутки [3].

При наличии тяжелого двустороннего процесса может встать вопрос о назначении тромболитической терапии. Следует помнить, что противопоказаниями к ней служат наличие внутрижелудочковых кровоизлияний, катетеризация (в том числе и неудачная) неспадающих (всех центральных) вен и т.д. Опасность развития угрожающих жизни кровотечений у новорожденного при проведении тромболитической терапии достаточно высока. При наличии абсолютных показаний препаратом выбора служит тканевый активатор плазминогена (Актилизе). Доза составляет 0,1–0,5 мг/кг/час под контролем состояния тромба. Обычно называется максимальная доза 1–1,5 мг/кг.

Заместительная почечная терапия

Основные методы – гемодиализ и перитонеальный диализ [1, 96]. Применение ультрафильтрации, при которой одновременно с диализом удаляется избыток жидкости, больше изучено у новорожденных с кардиохирургической патологией.

Показаниями к экстренному диализу являются:

- Анурия более суток.
- Олигурия, осложненная:
 - гипергидратацией с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией;
 - нарушениями со стороны ЦНС;
 - сердечной недостаточностью;
 - гиперкалиемией более 7,5 ммоль/л;
 - декомпенсированным метаболическим ацидозом (BE ниже 12 ммоль/л);
 - приростом креатинина более 120 мкмоль/л сутки;

Необходимость в обеспечении адекватного питания при длительной олигурии.

Цель диализа – удалить эндогенные и экзогенные токсины и поддержать жидкостный, электролитный и кислотно-щелочной баланс до тех пор, пока функции почек не восстановятся.

Выбор между гемодиализом и перитонеальным диализом делается с учетом нескольких факторов, среди которых технические возможности, этиология заболевания, показания и противопоказания.

Перитонеальный диагноз «мягче», поэтому является предпочтительным у детей раннего возраста. Но существуют специфические противопоказания: дефекты передней брюшной стенки, растяжение кишечника, перфо-

рации или спайки, наличие сообщения между грудной и брюшной полостями.

При гемодиализе коррекция баланса достигается быстрее, но «жестче». Поэтому условием для его проведения является стабильность гемодинамики. Недостатками метода являются необходимость сосудистого доступа, большой экстракорпоральный объем крови, необходимость гепаринизации. Кроме того, диализ может снизить выход мочи, что усиливает обструкцию канальцев.

Ультрафильтрация показана у новорожденных с нестабильной гемодинамикой в случаях, когда гемодиализ противопоказан, а перитонеальный диализ неэффективен.

Необходимо отметить, что диализные методики постоянно совершенствуются [97] что ведет к дальнейшему снижению смертности детей с ОПН.

Примечания

В отношении влияния режима вентиляции на состояние почек данных недостаточно [98]. Подчеркивается необходимость вентиляции, адекватной клинической ситуации.

Стойкая нормохромная анемия у новорожденных с ОПН – повод задуматься о назначении рекомбинантного эритропоэтина [3].

Среди новых методов профилактики и лечения острого повреждения почек можно упомянуть использование фенолдопама (селективного агониста постсинаптических допаминергических рецепторов) [79] и синтетического натрий-уретического пептида (исследования по профилактическому периперационному использованию у кардиохирургических больных) [79], но это, вероятно, дело будущего.

Прогноз

Смертность при ОПН (острый тубулярный некроз) составляет около 5%, постепенно снижается с применением диализных методов терапии. Смертность при полиорганной недостаточности, включающей ОПН, по-прежнему достигает 80%. Опубликованы данные по новорожденным, получавшим ЭКМО: при общей летальности 27,4% количество детей с острым повреждением почек составляло 19% среди погибших и лишь 3,9% среди выживших [98–100]. Таким образом, ОПН редко является основной причиной смерти, но служит наиболее информативным независимым предиктором летального исхода [101].

У детей, перенесших ОПН (острый тубулярный некроз) примерно в 40% случаев сохраняется нарушение функций почек в течение первого года жизни [1]. При остром кортикальном некрозе до 50–70% детей развивают ХПН.

Литература

1. Лекции по педиатрии. Том 6. Нефрология / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Ф.И. Руснака, И.М. Османова. – М.: РГМУ, 2006. – 312 с.

2. Неонатология: / Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингем; пер. с англ. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.
3. Папаян А.В., Стяжжина И.С. Неонатальная нефрология: руководство. – СПб.: Питер, 2002. – 448 с.
4. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – СПб.: Лань, 1997 – 304 с.
5. Vanpue M., Blennow M., Linnu T. et al. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr*. 1992; 121 (5 Pt 1):784-8.
6. Hankins G.D.V, Koen S., Gei A.F. et al. Neonatal Organ System Injury in Acute Birth Asphyxia Sufficient to Result in Neonatal Encephalopathy. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. 2002. 99 (5): 56–64
7. Marthn-Ancel A., Garsna-Alix A. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. – 2005. 127 (5): 786–93.
8. Зеденизова Е.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. и др. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2006. 5: 85–89.
9. 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. 1 (1): 22–27.
10. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Оценка органных недостаточности у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 2: 43–50.
11. Hitron A.E., Sun Y., Scarpac S.B. Accuracy of Empiric Gentamicin Dosing Guidelines in Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010 15 (4): 264–273.
12. Эммануэль В.Л. Лабораторная оценка функционального состояния почек. Клиническая лабораторная диагностика. 197 (10); 25–32
13. Fetal and neonatal secrets// Polin RA, Spitzer AR. – Hayley and Belfus, inc., Philadelphia, 2001. – 419 p.
14. Auron A., Mhanna M.J. Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life *Journal of Perinatology* (2006). 26: 755–760.
15. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C. et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age <32 weeks. *Pediatr Nephrol*. 2000. 15:119–124.
16. Miall L.S., Henderson M.J., Turner A.J., et al. Plasma Creatinine Rises Dramatically in the First 48 Hours of Life in Preterm Infants. *PEDIATRICS*. 104 (6) 1999 e76.
17. Sonntag J., Prankel B., Waltz S. Serum creatinine concentration, urinary creatinine excretion and creatinine clearance during the first 9 weeks in preterm infants with a birth weight below 1500 g. *Eur J Pediatr*. 1996; 155 (9): 815–9
18. Iacobelli S., Bonsante F., Ferdinandus C. et al. Factors affecting postnatal changes in serum creatinine in preterm infants with gestational age <32 weeks. *J Perinatol*. 2009; 29 (3): 232–6.
19. Cartin-Ceba R., Afessa B., Gajic O. Low baseline serum creatinine concentration predicts mortality in critically ill patients independent of body mass index. *Crit Care Med*. 2007; 35 (10): 2420–3.
20. Goldstein S.L. Kidney function assessment in the critically ill child: is it time to leave creatinine behind? *Critical Care*. 2007. 11:141-143
21. Herreno-Morin J.D., Malaga S., Fernandes N. et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children *Critical Care*. 2007. 11: 59–63
22. Herget-Rosental S., Pietruck F., et al. Serum cystatin C – a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol*. 2005; 64 (1): 41–6.
23. Novo A.C., Sadeck L.S.R, Okay T.S, Leone C.R. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *CLINICS*. 2011; 66 (2): 217–220.
24. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 34 (3): 571–90
25. Vieux R., Hascoet J-M, Merdarius D. et al. Glomerular Filtration Rate Reference Values in Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2010; 125: 1186.
26. Awad H., el-Safy I, el-Barbary M., Imam S. Evaluation of renal and tubular functional and structural integrity in neonates. *Am J Med Sci*. 2002. 324 (5): 261–6
27. Чугунова О.Л. Клинические особенности, ранняя диагностика и лечение заболеваний почек у новорожденных детей: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
28. Wedeen R.P., Udasin I, Fiedler N. et al. Urinary biomarkers as indicators of renal disease. *Ren Fail*. 1999. 21 (3–4): 241–9
29. Нестеров С.Л., Фадеева Н.И., Козлова Е.М. Современные методы диагностики патологии почек у новорожденных. – Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2002. – 48 с.
30. Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol*. 2009. 24: 265–274.
31. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*. 2005. 9466: 1231–1238.
32. Parikh C.R., Devarajan P., Zappitelli M. et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011. 22 (9): 1737–47.
33. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin*. 2005. 21 (2): 223–37.
34. Bagshaw S.M., Uchino S., Cruz D. et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24: 2739–2744.
35. Hoste E.A.J, Clermont G., Kersten A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care*. 2006. 10 (3): 73
36. Waikar S.S., Bonventre J.V. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury. *Am Soc Nephrol*. 2009. 20 (3): 672–679.
37. Choudhury D. Acute kidney injury: current perspectives. *Postgrad Med*. 2010. 122 (6): 29–40.
38. Go A.S., Parikh, Chirag R. et al. The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrology*. 2010. 11: 56–62
39. Lombardi R., Nin N., Lorente J.A. et al. An assessment of the Acute Kidney Injury Network creatinine-based criteria in patients submitted to mechanical ventilation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (7): 1547–55.
40. Iacob M., Munteanu M., Brumariu O.. Considerations based on the etiology of acute renal failure in children (study on 110 cases). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011;115(1):78-84.
41. Hausberg M., Schaefer R.M. Management of acute renal failure in intensive care patients. *Med Klin (Munich)*. 2006; 101: 90–4.
42. Moqhal N.E., Embleton N.D. Management of acute renal failure in the newborn *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2006. Volume 11, Issue 3, P. 207–213.
43. Kellum J.A. Acute kidney injury. *Crit Care Med*. – 2008; 36 (4): 141–5.
44. Lameire N., Vanholder R. Pathophysiologic Features and Prevention of Human and Experimental Acute Tubular Necrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001. 12: 20–32.

45. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. 1: 68–73.
46. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных. Автор. Диссерт. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. СПб. 2002. 47
47. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболенский А.И. и др. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей. Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (1): 4–9.
48. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003. 5: 46–56.
49. Brierley J., Peters M.J. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. Pediatrics. 2008.122: 752
50. Li S., Krawczeski C.D., Zappitelli M. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2011; 39(6):1493-9.
51. Vieux R., Fresson J., Guillemin F., Hascoet J.M. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011. 96 (4): 290–5.
52. Brion L.P., Campbell D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD001148
53. Lee B.S., Byun S.Y., Chung M.L. et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. Neonatology. 2010; 98 (2):191–9.
54. Jenik A., Cernadas J., 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. 105 (4): e45.
55. Cataldi L., Leone R., Moretti U. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: 5140150519.
56. Mori T., Shimizu T., Tani T. Septic acute renal failure. Contrib Nephrol. 2010;166:40-6.
57. Allegaert K., Rayyan M., Anderson B.J. Impact of ibuprofen administration on renal drug clearance in the first weeks of life. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006; 28 (8): 519–22.
58. Downing G.J., Egelhoff J.C., Daily D.K. et al. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. J Pediatr. 1992; 120 (4 Pt 1): 599–604.
59. Andreoli S.P. Acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol (2009) 24: 253–263.
60. Workeneh B.T., Batuman V. Acute Renal Failure. Medicine from WebMD – Dec 8, 2011.
61. 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: 43–50.
62. Иванов Д.О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией: Автореф. дисс. ... кад. Мед. наук. – СПб., 1996
63. 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: 94–112.
64. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных. Новости фармакотерапии. СПб. 2000. 7: 62–69.
65. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Особенности ДВС-синдрома при различных формах неонатальной патологии. Клиническая патофизиология. СПб. 2003. 2: 39–45
66. Riccabona M. Renal Failure in neonates, Infants and Children: the Role of Ultrasound// Ultrasound Clinic. 2006. 1: 457–469
67. Иванов Д.О. Нарушения обмена натрия у новорожденных. Детская медицина Северо-Запада. 2011. 2 (2): 69–80
68. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А. Нарушения обмена кальция у новорожденных. Детская медицина Северо-Запада. 2011. 2 (2): 80–91
69. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Нарушения обмена калия у новорожденных. Детская медицина Северо-Запада. 2011. 2 (4): 76–89.
70. Seri I., Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. Curr Opin Pediatr. 2001. 13 (2):116–23.
71. Irazusta J., Sullivan K.J., Garcia P.C., Piva J.P. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. J Pediatr (Rio J). 2007; 83 (2 Suppl): 36–45.
72. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Инотропная поддержка при двух вариантах неонатального сепсиса: Материалы X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2003. – С. 205–206
73. Иванов Д.О. Инфузионная терапия и парентеральная поддержка у больных с двумя вариантами неонатального сепсиса и пневмонией. Сборник материалов I междисциплинарного конгресса «Ребенок и лекарство», Санкт-Петербург, 2006, стр.73 – 77
74. Davidson I.J. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. European Journal of Anaesthesiology. 2006. 23 (9): 721–738.
75. Kirby A., Goldstein B. Improved Outcomes Associated With Early Resuscitation in Septic Shock: Do We Need to Resuscitate the Patient or the Physician? Pediatrics 2003. 112: 976.
76. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. Journal of Perinatology. 2006, 26: 8–13
77. Bagshaw S.M., Delaney A., Haase M. et al. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Resusc. 2007; 9 (1): 60–8.
78. Reddy V.G. Prevention of postoperative acute renal failure. JPGM. 2002. 48 (1): 64–70.
79. Sampath S., Moran J.L., Graham P.L. et al. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. CritCareMed.2007. 35 (11): 2516–24.
80. Ibrahim HCP Hypotension in Preterm Infants. Indian Pediatrics – 2008. 45 (17): 285–294
81. Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med. 2005. 142 (7): 510–24.
82. Marik P.E. Low-dose dopamine: a systematic review. Intensive CareMed. 2002. 28 (7): 877–83.
83. Fanaroff J.M., Wilson-Costello D.E., Newman N.S. et al. Treated Hypotension Is Associated With Neonatal Morbidity and Hearing Loss in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2006. 117 (4): 1131–1135.
84. Osborn D.A., Paradis M., Evans N.J. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005090.
85. Filippi L., Pezzati M., Poggi C. et al. Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007. 92 (5): 367–71

86. Pellicer A., del Carmen Bravo M., Madero R. et al. Early Systemic Hypotension and Vasopressor Support in Low Birth Weight Infants: Impact on Neurodevelopment. *Pediatrics*. 2009. 123: 1369–1376.
87. Uchino S., Doig G.S., Bellomo R. et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med*. 2004. 32 (8):1669–77.
88. Bagshaw S.M., Gibney R.T.N, McAlister F.A., Bellomo R. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. *Trials*. 2010. 11: 50–55.
89. Cerda J., Sheinfeld G., Ronco C. Fluid Overload in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Blood Purif*. 2010. 29: 331–338.
90. Reddy V.G. Prevention of postoperative acute renal failure. *JPGM*. 2002. 48 (1): 64–70.
91. Tataw J., Saudan P. Diuretics in acute kidney failure: useful or harmful? *Rev Med Suisse*. 2011. 2; 7 (284): 501–4.
92. Lewis V.E, Whitelaw A. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003064.
93. Lorenz J.M., Kleinman L.I., Markarian K. Potassium metabolism in extremely low birth weight infants in the first week of life. *Pediatr*. 1997 Jul; 131 (1 Pt 1): 81–6.
94. Vemgal P, Ohlsson A. Interventions for non-oliguric hyperkalaemia in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005257
95. Pannu N., Klarenbach S., Wiebe N., Manns B., Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008. 299 (7): 793–805.
96. 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. 2 (3): 53–62
97. Vieira J.M Jr., Castro I., Curvello-Neto A. et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007. 35 (1): 184–91.
98. Askenazi D.J., Ambalavanan N., Hamilton K. et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2011. 12 (1): e1–6.
99. Жидкова О.Б., Курзина Е.А., Иванов Д.О. и др. Особенности мочевой, сердечно-сосудистых систем и желудочно-кишечного тракта у детей, перенесших в периоде новорожденности реанимационные мероприятия (по данным отдаленного катамнеза): Сборник: «Современные проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и в детском возрасте». – СПб., 2004. – С. 69–74.
100. Жидкова О.Б., Иванов Д.О. Особенности мочевыводящей системы детей, находившихся в периоде новорожденности на отделениях реанимации и интенсивной терапии (по данным отдаленного катамнеза): Сборник «Новые методы диагностики, лечения, профилактики, реабилитации и медико-организационные проблемы педиатрии». – СПб., 2003. – С. 160–162
101. Zabrocki L.A., Brogan T.V., Statler K.D. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *CritCareMed*. 2011. 39 (2): 364–70.

АФЕРЕЗНЫЕ МЕТОДЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СИНДРОМОМ ЗВУР ПЛОДА

**В.В.Ветров, Г.Г. Бараташвили, В.Е. Васильев, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко,
И.А. Рощупкина С.В. Сидоркевич, И.В. Пьянова, М.С. Сентябрева**

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Ветров Владимир Васильевич – старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии беременности и родов; **Бараташвили Георгий Григорьевич** – заведующий отделением клинической трансфузиологии; **Васильев Владимир Егорович** – заведующий лабораторией физиологии и патологии беременности и родов; **Иванов Дмитрий Олегович** – директор института перинатологии и педиатрии; **Петренко Юрий Валентинович** – заведующий лабораторией физиологии и патологии новорожденных; **Рощупкина Ирина Анатольевна** – научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии беременности и родов; **Сидоркевич Сергей Владимирович** – заведующий лабораторией трансфузиологии и эфферентной терапии; **Пьянова Ирина Веняминовна** – научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии беременности и родов; **Сентябрева Мария Сергеевна** – научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии беременности и родов.

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

Резюме.

В статье проводится анализ результатов применения эфферентных методов при различных осложнениях беременности, в том числе при синдроме ЗВУР плода. Применяли повторные сеансы криоплазмосорбции, каскадной плазмофильтрации. При преэклампсии и ЗВУР – фотомодификацию крови лазерными лучами. Отмечены положительные влияния процедур на течение основного заболевания, показатели гомеостаза. Перинатальной смертности отмечено не было.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, эфферентная терапия, ЗВУР.

THE APHERESIS METHODS THE SECOND GENERATION BY TREATMENT PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENTS PATHOLOGY AND BY SUNDROM DEFENDING DEVELOPMENT OF INFANT

**V.V. Vetrov, G.G. Baratashvili, V.E. Vasiliev, D.O. Ivanov, Y.V. Petrenko,
I.A. Rochupkina, S.V. Sidorkevich, I.V. Pyanova, M.S. Sentiabreva**

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 of Institute Perenatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

In article result of complex cours of therapy the methods efferents therapy (crioplasmosorption, cascad plasmofiltration and fotomodification of blood) about 35 pregnant women with different pathology (with defending development of infant – 18) are leaded. It were discovery the positive effects of chosen methods efferent therapy on process of treatment both as by women and infants.

Key words: pregnancy, preeclampsia, efferents therapy, IUGR.

Статья поступила в редакцию: 05.05.2012, принята к печати 15.05.2012.

Введение

В последние годы при различной патологии у беременных (невынашивание беременности, преэклампсия и пр.) все более широко применяется метод эфферентной терапии (ЭТ) – среднеобъемный плазмаферез (ПА; эксфузия за сеанс 20–40% от объема циркулирующей плазмы – ОЦП). К недостаткам данного метода, помимо малого объема операции, относятся неселективность, потеря собственной плазмы и частая потребность в использовании для плазмозамещения донорской свежезамороженной плазмы (СЗП), опасной иммунологическими осложнениями, риском передачи инфекций, как для беременной, так и плода [1, 2, 3].

Операции с выделением плазмы из крови у больных (аферезные методики) постоянно совершенствуются. Как в зарубежной, так и отечественной литературе появляются сообщения об использовании методов второго поколения (селективная иммуносорбция плазмы, каскадная фильтрация плазмы, криоплазмасорбция и пр.). Их отличительными особенностями являются избирательное удаление из организма больного определенного патогена, возможность обрабатывать за процедуру значительные объемы плазмы без удаления ее и, значит, без использования донорской СЗП, что существенно повышает эффективность лечебного воздействия [3, 4, 5, 6, 7].

Сообщения об использовании некоторых из этих методик (селективная иммуносорбция, криоплазмасорбция) в акушерской практике России единичны [8, 9, 10].

Целью исследования было обобщение первых результатов использования методов криоплазмасорбции (КПС) и каскадной плазмифльтрации (КПФ) у беременных с различной патологией, осложненной синдромом задержки внутриутробного развития плода,

Материал и методы исследования

Материалы и методы. Было проанализировано течение беременности у 35 женщин с тяжелой патологией (табл. 1). Как видно из таблицы, основными диагнозами у больных были: преэклампсия (у 20), в том числе с проявлениями холестатического гепатоза (у 11), синдрома ЗВУР плода (у 11) и фетоплацентарная недостаточность с проявлениями синдрома ЗВУР плода (у 9). Все эти женщины, в том числе две с резус-иммунизацией, поступали в стационар в 23–33 недели беременности. В первом

триместре беременности начинали лечение у больных с привычным невынашиванием беременности на фоне наследственной тромбофилии (2), с рвотой беременных (1), с синдромом гиперстимуляции яичников (1). Некоторые из этих больных описаны нами ранее [11].

Средний возраст беременных составил 29,5 лет, у большинства женщин предстояли первые роды (у 25 человек; 71,4%). У всех пациенток был крайне неблагоприятный соматический анамнез в виде одного-четырех экстрагенитальных заболеваний, среди которых преобладали сердечно-сосудистая, эндокринная патология, болезни почек, желудочно-кишечного тракта.

У каждой второй пациентки до настоящей беременности были выявлены гинекологические заболевания: воспалительные процессы в гениталиях, нарушения менструального цикла, невынашивание беременностей (от 1 до 5 выкидышей), бесплодие.

У всех десяти повторнородящих женщин в анамнезе были осложнения при предыдущих беременностях, в родах, после родов (тяжелая преэклампсия, отслойка плаценты, гибель плода, послеродовые кровотечения, воспалительные заболевания).

Настоящая беременность наступила в результате ЭКО у 12 человек, то есть у каждой третьей. При настоящей беременности у каждой второй пациентки отмечали угрозу невынашивания, гипохромную анемию, у каждой третьей – обострение урогенитальных инфекций.

Все женщины до поступления в «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» уже лечились от основного заболевания в других клиниках.

Преэклампсия у 20 беременных была в легкой (11 человек; 52,1%), или в средней (9 человек) формах по классификации Г.М.Савельевой [12]. Триада Цангемейстера была диагностирована лишь у трех женщин. Моносимптомная форма в виде отеков (чаще) или артериальной гипертензии (АГ) была у каждой второй женщины. У остальных пациенток отмечалось сочетание этих двух симптомов между собой, или с протеинурией (не превышала 1 г/л).

У 11 больных преэклампсия сочеталась с холестатическим гепатозом и отставанием плода в развитии, что чаще (у 7 из 11 женщин) диагностировали именно при печеночном синдроме. Основными проявлениями его у больных были жалобы на кожный зуд, иногда – на изжогу, слабость; повышение в крови уровней аминотрансфераз (АЛТ от 109 до 946 ммоль/л), прямого билируби-

Таблица 1

Основной диагноз у беременных, получавших КПС и КПФ

Патология беременности	Число больных (n = 35)	В т.ч. с проявлениями ЗВУР плода
Преэклампсия	20	11
В том числе с проявлениями холестатического гепатоза	11	7
Фето-плацентарная недостаточность	9	9
Резус-иммунизация	2	–
Привычное невынашивание беременности	2	–
Неукротимая рвота беременных	1	–
Синдром гиперстимуляции яичников	1	–
Итого	35	20 (57,1%)

на (до 40 ммоль/л), появление непрямого билирубина в плазме крови, в моче – желчных пигментов, гиалиновых, зернистых цилиндров, белка.

Синдром ЗВУР плода был выявлен у 20 из 35 (57,1%) наблюдавшихся женщин: у 11 беременных сочетался с проявлениями преэклампсии, у девяти трактовался как осложнение фетоплацентарной недостаточности неясного генеза.

Следует отметить, что именно у больных с проявлениями ЗВУР плода в начале беременности отмечали госпитализации по поводу угрозы невынашивания, пиелонефрита, а при дополнительном обследовании были выявлены наследственная тромбофилия (у семи), мало-, многоводие (у семи), нарушения маточно-плацентарного кровотока 1–2 степени (у пяти).

При реэус-иммунизация у двух пациенток титр реэус-антител (Ig G 1 и 3 вида) достигал 1:512–1:1024).

Основными целями КПС (у 26 больных) и КПФ (у девяти больных) были купирование симптомов основного заболевания, лечение фоновых заболеваний (пиелонефрит, артериальная гипертензия и др.), а соответственно пролонгирование беременности.

Подготовка к процедурам заключалась в беседе врача-трансфузиолога о свойствах, особенностях процедур. Обследование включало обязательным минимум: клинический анализ крови (гемоглобин крови не менее 100 г/л), общий белок крови (не менее 55 г/л) и коагулограмма. При процедурах больным проводили мониторинг ЭКГ (табл. 2).

Основной курс КПС включал пять процедур, а курс КПФ – одну-три процедуры, проводившиеся через 1–2 дня.

Таблица 2

Операции КПС и КПФ у наблюдавшихся женщин.

Операции	Число операций
КПС	145 (15)
КПФ	17 (4)
Плазмообмен на 10% раствор альбумина	2
Итого	162 (19)

Примечание: В скобках указано число операций, проведенных амбулаторно после выписки женщин из стационара.

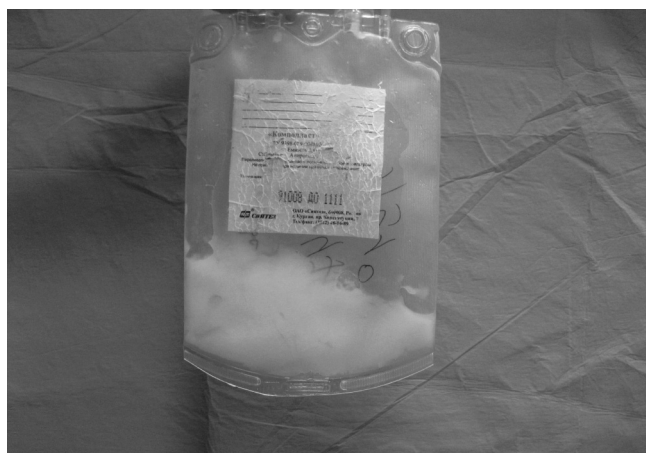


Рис. 1. Осадок после гепаринкриопреципитации плазмы (плазма выделена в другую емкость)

При анализе табл. 2 видно, что основной операцией была КПС, усиленную у двух женщин из-за недостаточного эффекта последующими тремя сеансами КПФ (одна женщина с выявленным АФС), проведением двух сеансов плазмообмена (ПО) на 10% раствор альбумина и трех сеансов КПФ (одна женщина, имевшая осложнения в виде преэклампсии, холестатического гепатоза, выявленным токсическим гепатитом). Семи женщинам после выписки из стационара продолжали проводить сеансы КПС или КПФ (в среднем на пациентку – 2,7 сеансов) один раз в две-три недели до срока госпитализации на роды.

КПС проводили с помощью аппарата НАЕМОНЕТИКС PCS-2 (США) по стандартной методике с созданием запаса аутоплазмы при первых двух сеансах среднеобъемного ПА. Обычно в качестве плазмозаменителей при ПА использовали 0,9% NaCl, растворы на основе гидроксиэтилированного крахмала. Иногда (не чаще 10% ко всем операциям; только при исходном содержании общего белка крови ниже 50 г/л) – 10% раствора альбумина 200–300 мл. Общая доза плазмозаменителей при ПА была на 30% превышающей объем плазматрансфузии.

Полученную плазму собирали в стерильную емкость, добавляли гепарин из расчета 5000 ЕД/л. Затем плазму в течение суток хранили в холодильнике при +4°C. Под действием холода в присутствии гепарина белок плазмы фибронектин полимеризуется и образует преципитат, в состав которого входят до 50% циркулирующих иммунных комплексов, С-3-компонент комплемента, криоглобулины, перекисно-модифицированные липопротеиды (рис. 1). На другой день плазму центрифугировали при той же температуре со скоростью 1000 об/мин в течение 5 минут, отделяли в другой контейнер и замораживали при температуре – 30°C. При этом плазма после ГКП содержит до 85% альбумина [13].

Перед третьей процедурой обе порции аутоплазмы (АП; обычно 1400–1800 мл) размораживали, для дополнительной очистки пропускали через гемосорбент (СКН-2-К) и использовали в качестве плазмозаменителя. То есть, третья процедура проводилась уже в режиме плазмообмена (ПО) на собственную комплексно очищенную (гепаринкриопреципитация плюс сорбция) АП. При последующих сеансах КПС также проводили ПО, а в качестве плазмозаменителя использовали АП, обработанную способом, аналогично описанному выше. Полученная на последнем, пятом сеансе КПС, АП замораживалась и сохранялась в качестве запасной при возможном продолжении лечения.

КПФ проводили с помощью аппарата ОСТО NOVA (Япония). При исходной гипопротеемии операцию проводили с инфузионной поддержкой в виде 10% раствора альбумина в дозе 200–300 мл. При КПФ кровь пациентки разделялась в экстракорпоральном контуре (ЭК) на форменные элементы и плазму (рис. 2). После этого плазма проходила через сепаратор компонентов плазмы (2-й фильтр; Cascadeflo EC), в котором «отсекались» и собирались в специальную емкость крупномолекулярные патогены (ЦИК, липопротеиды, иммуноглобулины преимущественно класса G и др.). На третьем этапе очищенная плазма соединялась в ЭК с форменными элементами крови и возвращалась в организм. Патогены, удаленные



Рис. 2. Проведение КПФ беременной

из плазмы, представляли собой густо-зеленоватую жидкость, ее объем у беременных с наиболее тяжелыми формами патологии (обычно при преэклампсии, ожирении и наличии дополнительных, кроме печени, заболеваний, приводящих к нарушениям детоксикационных функций организма) достигал 120–150 мл (рис. 3).

Помимо этого, беременным с выявленным синдромом ЗВУР плода проводили курс лазерной фототерапии (ФГТ) на отечественном аппарате «Шаттл» в количестве 10 ежедневных сеансов по 20 минут. ФГТ, как и аферезные технологии, усиливает выход токсинов из тканей, положительно воздействует на иммунно-нервно-эндокринную систему организма. Доказано, что при этом улучшаются микроциркуляция и кислородонасыщение крови в фето-плацентарной системе, что приводит к уменьшению перинатальных потерь при различной акушерской патологии [14].

Обследование беременных проводили по протоколу, принятому в нашей Клинике. Оценку функционального состояния фето-плацентарного комплекса проводили по данным КТГ, УЗИ, доплерометрии. При необходимости использовали другие методы лучевой диагностики [15, 16, 17]. Все клинико-лабораторные и инструментальные исследования проводили в динамике, количественные данные подвергали статистической обработке.

Полученные результаты и их обсуждение

Особенностью лечения было то, что ЭТ проводили при отсутствии эффекта от традиционной терапии, назначали ее избирательно, дорогостоящей КПФ отдавали предпочтение при подтвержденной аутоиммунной патологии у наиболее тяжелых больных.

Осложнений при процедурах КПС, КПФ и ФГТ нами не отмечено. Уже после первого сеанса ЭТ беременные отмечали улучшение самочувствия, аппетита, настроения, сна, стабилизацию артериального давления, умень-

шение (исчезновение) кожного зуда и пр. В динамике лечения положительный эффект сохранялся: постепенно купировались проявления основного заболевания, увеличивались диурез и относительная плотность мочи с нормализацией ее осадка. Одновременно улучшались или нормализовались данные клинических, биохимических анализов крови, коагулограммы (исходно обычно была тенденция к гиперкоагуляции) и инструментальных исследований (УЗИ, кардиотокографии, доплерометрия плода). Следует заметить, что при проведении ЭТ больным в первом триместре беременности дальнейшее течение гестации было нормальным. Осложнений, в том числе и синдрома ЗВУР плода, не отмечали. Наиболее показательными были изменения средних лабораторных при преэклампсии и гепатозе (табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3 показывают, что комплексное применение КПС, КПФ и ФГТ сопровождается отчетливым нормоволемическим (показатель гематокрита), противоанемическим (показатели эритроцитов, гемоглобина), детоксикационным (улучшение

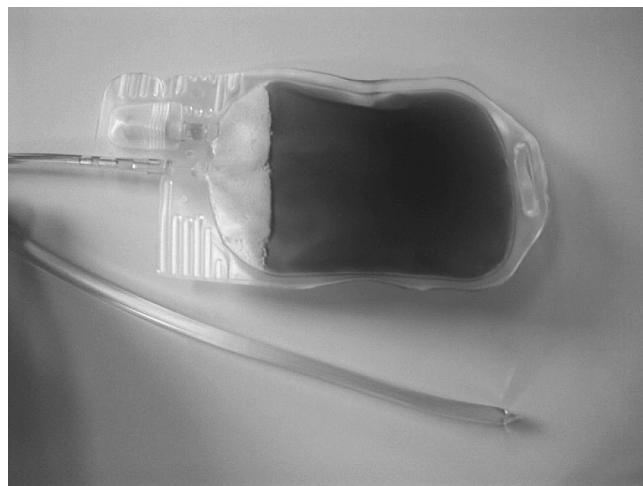


Рис. 3. Отфильтрованные патогены при КПФ

Таблица 3

Показатели анализов крови у беременных с преэклампсией (n = 20) до и после курса лечения (М ± м)

Показатель	До лечения	Перед родами
Гематокрит, %	40,1 ± 1,2	35,5 ± 1,2 *
Эритроциты, х 10 ¹² /л	3,80 ± 0,06	4,03 ± 0,07*
Гемоглобин, г/л	106,5 ± 1,5	119,0 ± 1,7 *
Общий белок, г/л	58,1 ± 0,4	63,1 ± 1,0 *
Альбумин, г/л	29,1 ± 0,4	34,6 ± 0,5 *
А/Г коэфф., усл.ед.	1,08 ± 0,05	1,26 ± 0,06 *
Билирубин, мкмоль/л	19,1 ± 0,6	11,3 ± 0,7 *
АЛТ, ммоль/л	204,5 ± 6,5	55,8 ± 9,2*
АСТ, ммоль/л	132,1 ± 7,8	52,2 ± 0,04*
Креатинин, мкмоль/л	0,1 ± 0,009	0,05 ± 0,004*
ЛИИ, усл.ед	0,1 ± 0,8	1,3 ± 0,6*

Примечание: *Разница показателя в сравнении с исходным достоверна (p < 0,05 – 0,001).

показателей функции печени, почек), противовоспалительными эффектами. О последнем судили по динамике показателей клиническому анализу крови и показателю лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) Я.Я.Кальф-Калифа (1941) [18].

Проводили в динамике комплексные доплерометрические исследования кровотока системы мать-плацента-плод (у матери – в маточных артериях и в междолевых артериях почек; у плода – в сегментарных артериях почек, в грудном отделе аорты, в среднемозговой артерии, в артерии пуповины).

Исходно исследуемые показатели ДПИ только у пяти больных беременных с синдромом ЗВУР плода подтверждали наличие нарушений кровотока 1–2 степени. У всех остальных женщин при различной патологии количественные данные доплерометрии были в пределах «нормы беременных», близких к патологическим уровням.

Особенностью, у обследованных нами женщин, было то, что в курсе лечения исследуемые показатели кровотока, как и данные кардиотокографии, УЗИ плода всегда имели положительную направленность. Учитывая малое число наблюдений у больных с различной патологией, статистическая обработка количественных данных для определения средних значений показателей кровотока, полученных при ДПИ, не проводилась. Однако в целом предварительные доплеровские характеристики кровотока в исследуемых сосудах до и после процедур КПС и КПФ показали:

1. Незначительное снижение индекса резистентности (ИР) в маточных артериях.
2. Незначительное снижение ИР в артерии пуповины.
3. Незначительное снижение ИР в междолевых артериях почек у беременной, при этом в них увеличивалась максимальная скорость кровотока.

4. Увеличение максимальной скорости кровотока в сегментарных артериях почек и грудном отделе аорты плода.

ИР в СМА плода существенно не изменялись [19].

Эти данные свидетельствуют об улучшении показателей кровотока в системе мать-плацента-плод, в частности, перфузии почек у плодов и у беременных.

У всех обследованных нами беременных с помощью комплексной терапии удалось пролонгировать беременность на 3–13 недель. Большая часть женщин (28 из 35;

80%) после курса лечения были родоразрешены в плановом порядке, семь женщин в стабильно-компенсированном состоянии были выписаны домой, они продолжали лечение (чаще КПС – см. табл. 2) амбулаторно, перед родами были госпитализированы и успешно родоразрешены.

Роды у 28 из 35 (80%) женщин были срочными и неосложненными. Преждевременно роды на 34–36 неделе были у семи пациенток при длительно текущей преэклампсии и холестатическом гепатозе.

Как мы уже указывали, большая часть (28 из 35; 80%) пациенток была родоразрешена путем операции планового кесарева сечения по сочетанным акушерским показаниям (рубец на матке после кесарева сечения в анамнезе, миома матки, миопия, тазовое предлежание плода и пр.). Остальные семь пациенток (преэклампсия – у пяти, резус-иммунизация – у двух) родили через естественные родовые пути.

Все 39 детей (4 двойни) родились без признаков гипоксии. Недоношенных детей, родившихся в сроки гестации 32–36 недель, было девять из 39 (две двойни) новорожденных. Все эти дети также родились в удовлетворительном состоянии, трое из них были переведены на второй этап выхаживания, а остальные – выписаны домой. У двух детей от женщин с резус-иммунизацией (в обоих случаях роды были самопроизвольные, индуцированные, на 38 неделе беременности) тяжелых форм гемолитической болезни не было, заменных переливаний крови не требовалось. Перинатальной гибели детей не отмечено.

Подчеркнем, что послеродовой период у больных с множественной сочетанной патологией протекал благоприятно, без ухудшения в общем состоянии и без декомпенсации функций жизненно важных органов. Потребности в продолжении аферезных технологий и ФГТ не было. Средний койко – день у родильниц после самопроизвольных родов составил 7,6 дней, после кесарева сечения – 9,3 дней, практически не отличаясь от средних данных при физиологическом течении беременности и родов.

Выводы

1. Первый опыт использования КПС и КПФ (у ряда беременных – с ФГТ) у беременных с различной патоло-

гией, в том числе и при синдроме ЗВУР плода, показал их безопасность, высокую клиническую эффективность.

2. В целом при применении аферезных технологий второго поколения отмечен нормализующий эффект на основные показатели гомеостаза системы мать-плацента-плод с благоприятными исходами гестации для матерей и новорожденных.

Литература

1. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М., 2010. – 365 с.
2. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Проблема кровотечений после кесарева сечения и предродовое аутогемодонорство // юллетеню Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 6: 40–48.
3. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Аутогемодонорство в родильном доме. Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (1): 65–70.
4. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Этапы истории переливания крови в акушерстве и педиатрии. Проблемы женского здоровья. 2012. 7 (2): 79–86.
5. Васильев В.Е., Ветров В.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Аферезные методы в терапии беременных с резус-иммунизацией. Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 43–48.
6. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. HELLP-синдром в акушерской практике. Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 71–76.
7. Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. Int.Care Med. 2002. 28 (10): 1434–1439.
8. Бельских А.Н., Сизов Д.Н., Соколов А.А. и др. Селективные экстракорпоральные технологии в клинике внутренних болезней: Мат. Росс. Научно-практической конференции «Актуальные проблемы трансфузиологии». – СПб., 2011. – С. 7–8.
9. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутогемодонорство в акушерском стационаре. – СПб., 2008. – 164 с.
10. Сидельникова В.М., Коновалов Г.А., Федорова Т.А. и др. Использование иммуносорбции в лечении аутоиммунных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности. Матер. 16 конф. Моск. Общества гемафереза. – М., 2008. – С. 62.
11. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 61–68.
12. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Метод. указания № 99/80. – М., 2000. – 28 с.
13. Костюченко А.Л. (ред.) Эфферентная терапия. – СПб., 2000. – 432 с.
14. Чайка В.К., Черных С.В., Демина Т.Н. Опыт организации и результаты применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в акушерской клинике // Медико-социальные проблемы семьи. 2006. 9 (1): 9–19.
15. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванов Д.О. Диагностика «стертых» форм узкого таза методом магнитно-резонансной пельвиметрии // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. 6: 40–45.
16. Рязанов В.В., Вихтинская И.А., Иванов Д.О. и др. Магнитно-резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики «стертых» форм узкого таза // Проблемы женского здоровья. 2012. 7 (2): 49–59.
17. Рязанов В.В., Труфанов Г.Е., Иванов Д.О. и др. Способ диагностики «стертых» форм узкого таза, дистонии плечиков и тазово-головной диспропорции у плода // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 14–19.
18. Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении // Врач. дело. 1941. 1: 31–36.
19. Пьянова И.В., Ветров В.В., Васильев В.Е. и др. Предварительные результаты динамического исследования кровотока в системе мать-плацента-плод при проведении большим беременным курсов криоплазмасорбции и каскадной плазмофильтрации: Мат. 5 съезда Российского общества детских патологов. – СПб., 2012. – С. 248–250.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЗГОВОГО КРОВотоКА И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ (ЗВУР)

Е.В. Зедгенизова., Д.О. Иванов, Н.Ф. Прийма., Ю.В. Петренко

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Зедгенизова Елена Викторовна – ассистент кафедры педиатрии Иркутского Государственного Медицинского Университета; **Иванов Дмитрий Олегович** – директор института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; **Прийма Николай Федорович** – старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии новорожденных. ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; **Петренко Юрий Валентинович** – заведующий лабораторией физиологии и патологии новорожденных. ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова».

Контактная информация: ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Мин-здравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия. 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме.

В статье рассматриваются особенности показателей центральной гемодинамики, мозгового кровотока у новорожденных с патологией перинатального периода. Отмечена связь с нарушениями кровотока в маточных артериях и сред-немозговой артерии плода, начиная с 32–34 недели гестации и в раннем неонатальном периоде. У детей перенесших хроническую внутриутробную гипоксию системная гемодинамика характеризуется снижением насосной функции и сократительной способности сердца. Выделена разноплановая неврологическая симптоматика в исходе постгипоксического синдрома.

Ключевые слова: новорожденный, мозговой кровоток, ЗВУР.

FEATURES INDEXES OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND CENTRAL HEMODYNAMICS IN CHILDREN BORN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION (IUGR)

E.V. Zedgenizova., D.O. Ivanov, N.F. Priima., Y.V. E.A. Petrenko

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 of Institute Perenatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

In the article considered features of central hemodynamic parameters, cerebral blood flow in newborn infants with perinatal pathology. Noted the connection with the disturbances of blood flow in the uterine arteries and fetal middle cerebral artery, starting from 32-34 weeks of gestation and early neonatal period. In children undergoing chronic hypoxia vnutriut-detail systemic hemodynamics characterized by a decrease in pump function and cardiac contractility. Highlighted diverse neurological symptoms in the outcome of posthypoxic syndrome.

Key words: newborn, cerebral blood flow, IUGR.

Статья поступила в редакцию 05.05.2012, принята к печати 15.05.2012.

Неблагополучно протекающие беременность и роды оказывают повреждающее влияние на развитие нервной системы ребенка. Гипоксические поражения мозга занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности новорожденных, а также являются значимы-

ми в патогенезе разнообразной неврологической заболеваемости, что в последующем приводит к трудностям в обучении, девиантному поведению, а также социальной и профессиональной дезадаптации [1–5]. В патогенезе поражений ЦНС важную роль отводят нарушениям сис-

темной и церебральной гемодинамики [6–11]. Особенно часто указанные нарушения, возникают у новорожденных, родившихся у матерей с неблагоприятно протекавшей беременностью [12–14] или перенесших тяжелую перинатальную патологию [15–18]. В связи с этим нарушение системного и мозгового кровообращения как у плода, так и новорожденного представляет собой важный объект для исследования [19–21].

Наибольшее признание для изучения состояния церебрального кровообращения новорожденных получил ультразвуковой метод доплерографии сосудов головного мозга и системной гемодинамики [6, 7, 9, 19, 20], хотя все шире распространяются и другие методы лучевой диагностики для выявления перинатальной патологии [22–25]. Большинство работ, посвященных данной теме, касаются, как правило, изучения церебрального или системного кровообращения в острый период после перенесенной гипоксии. Ряд исследований посвященных изучению гемодинамики в неонатальный период, не учитывают нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» [1–8, 10–14, 27–29]. Достаточно небольшое количество исследований посвящено изучению влияний, проводимой терапии (ИВЛ, инотропной и вазомоторной терапии и т. д.) на показатели церебральной гемодинамики [30, 31]. Мало работ посвящено изучению мозгового кровотока на протяжении первого года жизни [32, 33]. Поэтому прогнозирование и диагностика цереброваскулярных поражений ЦНС, основанные на комплексной оценке показателей маточно-плацентарного, системного и церебрального кровообращения, позволят дифференцировать терапию и снизить риск неврологической заболеваемости и, следовательно, инвалидность. Некоторые полученные нами данные, касающиеся указанных проблем, опубликованы нами ранее [34, 35].

Материалы и методы исследования

Обследовано две группы новорожденных. Группы формировали по исходу беременности и оценке состояния новорожденного ребенка (ретроспективное исследование). С учетом ретроспективной оценки в контрольную группу были включены 24 ребенка от матерей с неосложненным течением беременности, имевших высокую оценку по шкале Апгар и ранний неонатальный период которых протекал без соматических и неврологических отклонений. В основную группу вошли дети, перенесшие асфиксию новорожденного (51 ребенок). В зависимости от длительности и тяжести перенесенной гипоксии дети основной группы были разделены на подгруппы: 1-я подгруппа (дети, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию и родившиеся с симптоматикой ЗВУР) – 26 детей; 2-я подгруппа (дети, перенесшие острую асфиксию различной степени тяжести) – 17 детей; 3-я подгруппа (дети, перенесшие острую асфиксию на фоне хронической внутриутробной гипоксии) – 8 детей. Критерии исключения из исследования: дети с врожденными пороками сердца, с наследственными и хромосомными заболеваниями, родившиеся на сроке гестации менее 37 недель.

Всем детям проводили стандартное лабораторное обследование, включающее в себя клинические анали-

зы крови, мочи, биохимические анализы (общий белок, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, КОС). Бактериологическое исследование: посевы крови, мокроты, кала. Допплерометрия сосудов головного мозга и оценка системной гемодинамики проводились на 1, 3 и 5 сутки жизни и в 1, 3, 6 и 12 месяцев жизни.

Физическое развитие детей первого года жизни оценивалось по центильным таблицам [2]. Оценка неврологического статуса новорожденных проводилось по классификации Якунина Ю.А. и соавт. (1979) [36] в модификации Бондаренко Е.С. и соавт. (1990) [37]. Уровень психомоторного развития у детей на первом году жизни исследовали с помощью Denverского теста (DDST) [38].

Ультразвуковая доплерометрия и нейросонография проводились с помощью УЗ-аппарата «Aloka-SSD 4000» (Япония) с блоком секторального сканирования и доплеровским блоком пульсирующей волны. Использовался датчик с частотой 5 МГц. Определяли основные параметры мозгового кровотока с вычислением на их основе: – (ИР у.е., ЦПД мм рт. ст., ВЧД мм рт. ст.) в бассейнах ПМА, БА, СМА и вене Галена. Допплерометрию мозговых сосудов осуществляли, руководствуясь стандартной методикой F. Van Bel (1987) [31]. Для оценки структуры головного мозга проводили чрезродничковое секторальное сканирование. Эхокардиографическое исследование проводили с применением импульсной доплерэхокардиографии и определением показателей насосной способности и сократительной функции миокарда левого желудочка (УО мл/кг, МОК л/мин х кг, ФИ%). Расчет давления в легочной артерии производился способом, предложенным в 1983 году Kitabatake A. [39].

Для оценки внутриутробного состояния плода у женщин в основные декретированные сроки беременности проводили изучение особенностей маточно-плацентарного и плодового кровотока ультразвуковой доплерометрией на аппарате «Aloka – SSD 5500». Для обработки полученных данных использовали программу Statistica-6.0. Выборку на нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Проверка гипотезы о статистической однородности двух выборок производилась с помощью критерия Стьюдента.

Полученные результаты

Разделяя мнение о ведущей роли антенатальной патологии в формировании перинатальной заболеваемости и смертности, мы проанализировали особенности течения беременности и родов у матерей детей, обследованных групп. Анализ позволил выделить наиболее значимые факторы риска. Значимые факторы у матерей детей 1 подгруппы были: угроза прерывания беременности (96,1%), заболевания CCC (42,3%), заболевания мочевыводящей системы (34,6%), искусственные аборты (42,3%). У матерей детей 2 подгруппы: заболевания мочевыводящей системы (41,1%), воспалительные заболевания полости матки и ее придатков, угроза прерывания беременности (41,1%). У матерей детей 3 подгруппы: заболевания CCC и мочевыводящей системы (75% и 62,5% соответственно), воспалительные заболевания полости матки и ее придатков (62,5%). Угроза прерывания беременности и эклампсия были зарегистрированы у 100% и 87,5% соответственно.

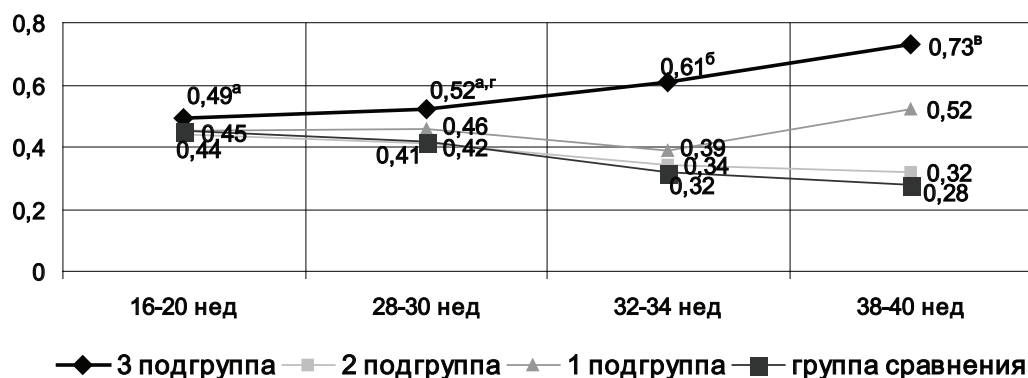


Рис. 1. Динамика ИР в маточных артериях у женщин основной и контрольной группы.

$p^a < 0,05$ – достоверность различий с показателями группы сравнения; $p^б < 0,01$ – достоверность различий с показателями группы сравнения; $p^в < 0,001$ – достоверность различий с показателями группы сравнения; $p^г < 0,05$ – достоверность различий с показателями 1 подгруппы

Нарушения маточно-плацентарного кровообращения у беременных в начале 3-го триместра встречались только в 1-й и 3-й подгруппах детей. У беременных, дети которых составили 1-ю подгруппу, Индекс Резистентности (ИР) в маточных артериях начинал возрастать после 32–34 недель гестации, а у беременных, дети которых составили 3 подгруппу ИР в маточных артериях, с 16-й по 20-ю недели был выше ($0,49 \pm 0,002$ у.е. и $0,44 \pm 0,01$ у.е. соответственно), чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Начиная с 28 недели гестации, ИР не только оставался достоверно более высоким ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, но и имел тенденцию к увеличению с максимумом в 38–40 недель ($0,73 \pm 0,023$ у.е.). В сроке 28 недель беременности одновременное повышение ИР в маточных артериях и артериях пуповины достоверно ($p < 0,05$) чаще наблюдалось у женщин, дети которых составили 3-ю подгруппу.

Анализ результатов исследований подтвердил, что беременность, осложненная недостаточностью маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, сопровождается нарушением церебральной гемодинамики у плода и новорожденного (рис. 1).

При хронической внутриутробной гипоксии, показатель Средний диастолический объем (СДО) в среднемозговой артерии у плодов в сроке 32-34 недели был значительно снижен ($3,32 \pm 0,01$ у.е.), а в сроке 38 недель вернулся в пределы нормальных значений (рис. 2.) При

сочетанной гипоксии значения СДО в исследуемом сосуде оставались высокими, начиная с 16–20 недель гестации, с последующим значительным снижением к сроку 38–40 недель. У детей, перенесших острую гипоксию, снижения показателя СДО в изучаемом сосуде на протяжении всего периода наблюдения обнаружено не было.

Ранний неонатальный период у всех здоровых детей (группа сравнения) протекал благоприятно. Церебральная и центральная гемодинамика характеризовались стабильностью показателей систолической функции левого желудочка, снижением сосудистой артериальной резистентности, возрастанием церебрального перфузионного давления.

У детей 1-й подгруппы ведущими неврологическими синдромами в ранний неонатальный период были: синдром угнетения ЦНС – 42%, синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и вегето-висцеральных нарушений встречались с одинаковой частотой: у 29,9%. Изменения церебральной гемодинамики нами были расценены как признаки гипоперфузии: ИР – $0,74 \pm 0,02$ у.е. в переднемозговой артерии (ПМА), ЦПД – $23,7 \pm 0,11$ мм рт. ст., что достоверно отличалось от данных, полученных у здоровых ($0,69 \pm 0,012$ у.е. и $41,6 \pm 3,23$ мм рт. ст. соответственно). Церебральным нарушениям сопутствовали более низкая сократительная способность и насосная функция сердца (ФИ – $66,2 \pm 4,11\%$, МОК $0,24 \pm 0,13$ л/мин/кг).

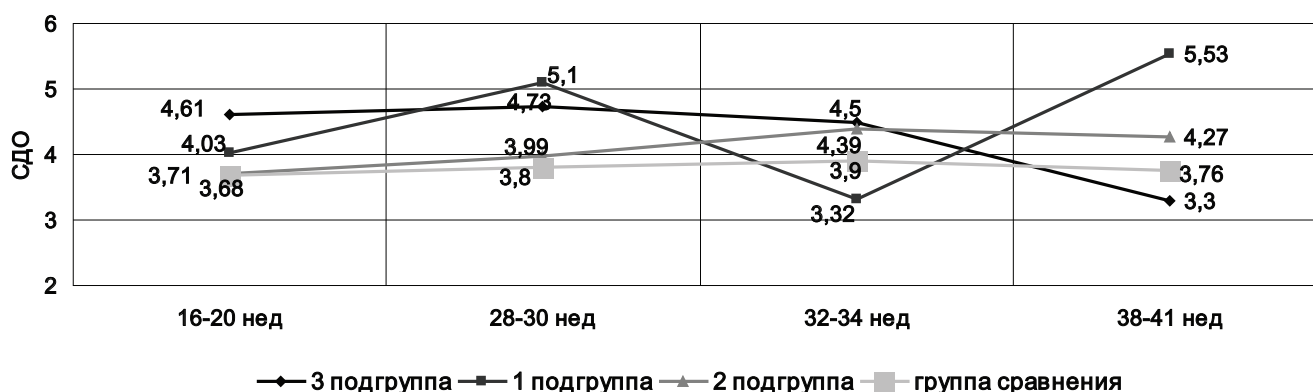


Рис. 2. Динамика СДО в среднемозговой артерии у плодов основной и контрольной группы

У детей 2-й подгруппы, перенесших среднетяжелую острую асфиксию, в неврологическом статусе отмечались синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (33,3%) и вегето-висцеральных нарушений (100%). Изменения церебральной гемодинамики в ранний неонатальный период нами были расценены как признаки гиперперфузии: в 1 сутки (ИР в ПМА – $0,61 \pm 0,11$, ЦПД – $17,2 \pm 2,11$ мм рт. ст.) и скорость в вене Галена ($7,2 \pm 0,31$ см/с). К 5-м суткам отмечалось повышение сосудистой артериальной резистентности (ИР до $0,68 \pm 0,14$ в ПМА) и возрастание венозного оттока (скорость в вене Галена $10,4 \pm 0,11$ см/сек), что, по нашему мнению, свидетельствует о сохранении ауторегуляции мозгового кровообращения. Насосная функция и сократительная способность сердца не страдали.

У детей 2-й подгруппы, перенесших тяжелую острую асфиксию, ведущими неврологическими синдромами были: угнетения ЦНС (100%), двигательных нарушений (87,5%) и судорожный (11,7%), не встречающийся у детей 1-й подгруппы и 2-й подгруппы, перенесших среднетяжелую асфиксию. Изменения церебральной гемодинамики характеризовались признаками гиперперфузии: ИР в ПМА $0,54 \pm 0,02$ у. е., ЦПД $7,1 \pm 0,21$ мм рт. ст., скорость кровотока в вене Галена $6,9 \pm 0,27$ см/с. Систолическая функция левых отделов сердца у детей с тяжелой асфиксией в сравнении с таковой у детей группы контроля, была достоверно ($p < 0,01$) снижена. Так, в 1-е сутки жизни УО мл/кг и МОК л/мин х кг составили: УО – $1,57 \pm 0,12$ мл/кг, $2,01 \pm 0,54$ мл/кг соответственно, МОК – $0,19 \pm 0,17$ л/мин х кг, $0,3 \pm 0,23$ л/мин х кг соответственно. Сократительная функция миокарда левого желудочка была резко снижена в 1-е сутки – $58,7 \pm 0,12\%$, к 5 суткам – $69 \pm 0,22\%$.

У детей 3-й подгруппы в неврологическом статусе отмечалось сочетание различных неврологических синдромов, ведущими из которых были: угнетения ЦНС и двигательных нарушений (100% и 100%), судорожный и гипертензионно-гидроцефальный (75% и 11,7%). Церебральная гемодинамика характеризовалась признаками гиперперфузии ИР в ПМА $0,45 \pm 0,12$ у. е., ЦПД $2,3 \pm 0,22$ мм рт. ст., скорость кровотока в вене Галена – $5,2 \pm 0,24$ см/с, что свидетельствует о нарушении механизма ауторегуляции кровотока.

Мы оценили влияние параметров ИВЛ на газовый состав крови и проследили изменения мозговой и системной гемодинамики в течение первых суток жизни. У детей, перенесших среднетяжелую острую асфиксию, через 12 часов на фоне проведения ИВЛ показатели КОС свидетельствовали о наличии компенсированного метаболического ацидоза (рН – $7,35 \pm 0,27$, pCO_2 – $33 \pm 0,23$ мм рт. ст., pO_2 – $60,2 \pm 0,24$ мм рт. ст., ВЕ – $-6,2 \pm 0,22$ ммоль/л). На этом фоне ИР умеренно вырос в ПМА $0,59 \pm 0,22$, хотя достоверных ($p > 0,05$) отличий в сравнении с 1 часом жизни не было ($0,57 \pm 0,25$). Скорость венозного оттока оставалась постоянной: в 1-й час проведения ИВЛ – $7,6 \pm 0,17$ см/сек, через 12 часов – $7,4 \pm 0,24$ см/с, а церебральное перфузионное давление достоверно ($p < 0,001$) выросло в базилярной артерии ($22,4 \pm 0,2$ мм рт. ст.) по сравнению с 1-м часом проведения ИВЛ. К концу 1-х суток жизни на фоне нормализации газового состава крови уровень ВЧД вы-

рос и составил $12,2 \pm 0,17$ мм рт. ст., ЦПД составило $17,6 \pm 0,22$ мм рт. ст., а сосудистая артериальная резистентность достоверно ($p < 0,01$) выросла в сравнении с 1 часом проведения ИВЛ (в БА – $0,66 \pm 0,07$ у. е.).

У детей 2-й подгруппы, перенесших тяжелую острую асфиксию, в первый час жизни на фоне ИВЛ регистрировался декомпенсированный метаболический ацидоз (рН – $7,28 \pm 0,04$, pCO_2 – $57,9 \pm 0,27$ мм рт. ст., pO_2 – $48,9 \pm 0,26$ мм рт. ст., ВЕ – $-10,9 \pm 0,21$ ммоль/л). ИР и венозный отток снижены (в ПМА – $0,53 \pm 0,15$ у. е. и $7,8 \pm 0,17$ см/с соответственно), а уровень ВЧД был выше, чем у детей, перенесших среднетяжелую асфиксию ($12,9 \pm 0,21$ мм рт. ст.), что, вероятно, привело к снижению ЦПД, в ПМА – $8,7 \pm 0,22$ мм рт. ст.

В первый час жизни у детей 3-й подгруппы отмечался декомпенсированный метаболический ацидоз (рН – $7,26 \pm 0,09$, pCO_2 – $68,9 \pm 0,27$ мм рт. ст., pO_2 – $39,9 \pm 0,26$ мм рт. ст., ВЕ – $-14,9 \pm 0,25$ ммоль/л). На этом фоне ИР снизился: в ПМА – $0,51 \pm 0,25$ у. е., что, по нашему мнению, привело к снижению ЦПД, составившие $5,7 \pm 0,23$ мм рт. ст. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока привело к снижению скорости венозного оттока ($4,8 \pm 0,27$ см/с) и повышению уровня внутричерепного давления ($18,9 \pm 2,27$ мм рт. ст.). В течение 12 часов на фоне проводимой ИВЛ показатели КОС улучшились: снизился уровень ($p < 0,01$) CO_2 – $42,9 \pm 0,24$ мм рт. ст., pO_2 вырос – $51,7 \pm 0,25$ мм рт. ст., однако рН оставался достоверно низким – $7,29 \pm 0,28$. На этом фоне сохранялись признаки гиперперфузии ЦНС: ИР – $0,52 \pm 0,27$ в ПМА, ВЧД – $25,8 \pm 4,29$ мм рт. ст., скорость в вене Галена – $5,1 \pm 0,24$ см/с. К концу 1-х суток жизни показатели КОС в динамике улучшились (рН – $7,31 \pm 0,28$, ВЕ – $-8,1 \pm 0,29$ ммоль/л), однако улучшений показателей церебральной гемодинамики не отмечено: ИР – $0,52 \pm 0,22$, ЦПД – $3,1 \pm 0,29$ мм рт. ст., ВЧД – $29,7 \pm 3,25$ мм рт. ст.

Мы оценили влияние поддержки дофамином на церебральную и системную гемодинамику у детей 2-й и 3-й подгруппы. У детей 2-й подгруппы, на фоне инфузии дофамина в темпе 3–5 мкг/кг х мин наблюдалось повышение среднего артериального давления ($35,5 \pm 3,27$ мм рт. ст.) и увеличение ударного объема крови ($1,55 \pm 0,04$ мл/кг). На этом фоне достоверно выросло ЦПД (в ПМА – $12,9 \pm 1,9$ мм рт. ст.), что, вероятно, обусловлено повышением среднего артериального давления, однако скорость венозного оттока продолжала снижаться на фоне высокого ВЧД ($15,8 \pm 2,27$ мм рт. ст.). На фоне инфузии дофамина в дозе 7–10 мкг/кг х мин отмечено усиление насосной функции сердца – УО был ($p < 0,05$) выше чем при инфузии дофамина в дозе 3–5 мкг/кг х мин – $1,6 \pm 0,04$ мл/кг. Среднее артериальное давление также было ($p < 0,001$) выше и составило $56,9 \pm 4,27$ мм рт. ст. Однако несмотря на изменение показателей гемодинамики улучшения перфузии головного мозга отмечено не было. Уровень ВЧД составил $18,5 \pm 1,26$ мм рт. ст., а ЦПД снизилось в сравнении с таковым при инфузии препарата в дозе 3–5 мкг/кг/мин и составило в ПМА $10,7 \pm 0,21$ мм рт. ст.

Дети 3 подгруппы, помимо базовой инфузионной терапии кристаллоидными растворами (60 мл/кг/сутки) в связи с недостаточностью кровообращения и выра-

женным геморрагическим синдромом получали инфузию свежесмороженной плазмы (СЗП) (15–25 мл/кг за 20–30 минут). Мы оценили динамику показателей системной и церебральной гемодинамики у этой группы детей до введения и через 30 минут после введения плазмы. На фоне введения СЗП отмечалось повышение ЦВД до $4,2 \pm 0,31$ см вод.ст., УО и МОК несмотря на достоверное ($p < 0,001$; $p < 0,05$) увеличение, все же оставались низкими ($1,46 \pm 0,04$ мл/кг и $0,47 \pm 0,09$ л/мин соответственно). ЦПД составило $5,8 \pm 0,22$ мм рт. ст. На фоне инфузии дофамина в дозе 3–5 мкг/кг х мин сократительная способность сердца оставалась сниженной (ФИ – $51,2 \pm 3,29\%$). При введении дофамина в дозе 7–10 мкг/кг х мин удалось добиться стабилизации показателей центральной гемодинамики, но при этом церебральный кровоток по-прежнему оставался низким (ЦПД – $4,8 \pm 0,31$ мм рт. ст.).

Таким образом, раннее проведение ИВЛ, поддержание центральной гемодинамики путем волемической и инотропной поддержки уменьшают гипоксемию, способствуют увеличению оттока венозной крови из ЦНС, однако нормализации мозгового кровообращения не происходит. У детей 2-й подгруппы в сравнении с детьми 3-й подгруппы, введение дофамина 3–5 мкг/кг х мин достаточно для обеспечения адекватной насосной функции и сократительной способности миокарда левого желудочка. У детей 3-й подгруппы, достаточная насосная функция и сократительная способность сердца чаще достигаются при введении дофамина в дозе 7–10 мкг/кг·мин. К концу раннего неонатального периода нормализации показателей мозгового кровообращения не происходит.

После выписки из родильного дома обследуемые дети были взяты под наблюдение. Основу реабилитации детей, составили продолжение естественного вскармливания, профилактика рахита и анемии, коррекция неврологических нарушений.

У всех детей основной группы к концу неонатального периода сохранялись неврологическая симптоматика в виде сочетания различных неврологических симптомов (табл. 1). У детей 1-й подгруппы, ведущими неврологическими синдромами были: синдромы угнетения – 15,3% и нервно-рефлекторной возбудимости у 11,5%. Однако частота встречаемости данных синдромов достоверно ($p < 0,01$) снизилась. У детей 2-й подгруппы: синдромы угнетения – 42,8%, который в 2,5 раза реже регистрировался у детей 1 подгруппы и двигательных нарушений у 85,7%. Частота гипертензионно-гидроцефального синдрома достоверно ($p < 0,01$) увеличилась к концу неонатального периода и составила 57,1%. Судорожный синдром встречался у 6,6% и не был отмечен у детей, перенесших среднетяжелую асфиксию и хроническую внутриутробную гипоксию. У детей 3-й подгруппы к концу неонатального периода ведущими неврологическими синдромами были синдром двигательных нарушений (100%) и судорожный (85,7%).

К концу неонатального периода у детей 1-й подгруппы и 2-й подгруппы, перенесших среднетяжелую острую асфиксию отмечалась положительная динамика мозгового кровообращения: увеличением ЦПД – $47,7 \pm 7,11$ мм рт. ст. и $45,8 \pm 9,21$ мм рт. ст. соответственно. У детей 2-й подгруппы и 3-й подгруппы, имеющих в период адаптации признаки церебральной гиперперфузии, церебральная гемодинамика характеризовалась усилением резистентности мозговых сосудов (в ПМА – $0,76 \pm 0,01$ и $0,89 \pm 0,07$ соответственно), компенсаторным увеличением венозного оттока ($13,7 \pm 1,28$ см/с и $17,6 \pm 5,26$ см/с) и более низкими значениями церебрального перфузионного давления ($31,8 \pm 4,31$ мм рт. ст. и $19,2 \pm 2,31$ мм рт. ст.).

К 3-му месяцу жизни у детей основной группы произошла смена ведущих неврологических синдромов. Если в возрасте одного месяца жизни ведущими невро-

Таблица 1

Частота встречаемости различных неврологических синдромов у детей основной группы (%) в течение шести месяцев жизни

Синдромы	1 подгруппа n = 26			2 подгруппа (n = 7)			3 подгруппа (n = 7)		
	1мес	3 мес	6 мес	1 мес	3 мес	6 мес	1 мес	3 мес	6мес
Повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	11,5	3,8	–	–	28,5	28,5	–	14,2	14,2
Вегето-висцеральных нарушений	7,6	53,8	23,07 ^a	100	100	71,4 ^a	100	100	85,7
			$p^a < 0,05$; $p^a < 0,001$						
Синдром угнетения ЦНС	15,3	–	–	42,8	28,5	–	57,1	57,1	–
Гипертензионно-гидроцефальный	7,7	7,7	3,8	57,1	71,4	71,4	57,1	85,7	85,7
Двигательных нарушений	11,5	11,5	7,7 ^b	85,7	85,7	71,4 ^a	100	100	100
			$p^a < 0,05$; $p^b < 0,05$						
Судорожный синдром	–	–	–	28,5	28,5	28,5	85,7	85,7	85,7
Сочетание синдромов	26,9	23,07	7,6	100	100	57,1 ^c	100	100	71,4 ^a
				$p^c < 0,01$			$p^a < 0,05$		

$p^a < 0,05$, $0,01$ – достоверность с показателями детей 1 подгруппы; $p^b < 0,01$ – достоверность различий с показателями детей в 1-шо и 3-го месяца жизни; $p^c < 0,05$, $0,001$ – достоверность с показателями детей 2-й и 3-й подгруппы.

логическими синдромами у детей 2-й и 3-й подгруппы были: синдром двигательных нарушений (85,7% и 100%) и синдром угнетения (42,8% и 57,1%), то к 3-му месяцу жизни гипертензионно-гидроцефальный (71,4% и 85,7%) и синдром двигательных нарушений (85,7% и 100%). У детей 2-й подгруппы к 3-м месяцам жизни патологических неврологических симптомов не отмечено. У детей 1-й подгруппы к 3-му месяцу жизни наблюдался достоверный ($p < 0,001$) рост вегето-висцеральных нарушений – 53,8%.

Церебральная гемодинамика у детей к 3-му месяцу жизни характеризовалась снижением артериальной резистентности во всех исследуемых группах, снижением ВЧД у детей 2-й и 3-й подгруппы ($11,5 \pm 0,26$ мм рт. ст и $13,4 \pm 0,31$ мм рт. ст.) и соответственно увеличением показателя ЦПД, что свидетельствовало об улучшении мозгового кровообращения. К 3 месяцам жизни систолическая функция сердца у детей 1-й и 2-й подгруппы не отличалась от показателей у детей группы контроля: УО – $4,3 \pm 0,02$ мл/кг; $4,0 \pm 0,2$ мл $\times$ кг и $4,5 \pm 0,02$ мл/кг соответственно, МОК – $0,34 \pm 0,02$ л/мин $\times$ кг; $0,33 \pm 0,2$ л/мин $\times$ кг и $0,41 \pm 0,02$ л/мин $\times$ кг, ФИ – $75,8 \pm 4,01\%$; $73,9 \pm 6,3\%$ и $78,9 \pm 8,2\%$. У детей 3й подгруппы показатели систолической функции были значительно ($p < 0,05$) снижены: УО – $3,67 \pm 0,3$ мл/кг, ФИ – $65,8 \pm 2,3 \%$.

Церебральная гемодинамика к 6 месяцам жизни, по сравнению с контрольной группой характеризовалась нормализацией артериальной резистентности, венозного оттока и увеличением ЦПД. К концу первого полугодия жизни у детей 2-й подгруппы и 3-й подгруппы ведущими неврологическими синдромами остались: двигательных нарушений – у 71,4% и у 100% соответственно и гипертензионно-гидроцефальный – 71,4% и 85,7% соответственно. У детей 1-й подгруппы двигательные нарушения встречались только у 7,7%. Яркость клинических проявлений была наиболее выражена в 3 месяца жизни, а к шести месяцам жизни наблюдалась регрессия патологических синдромов. Большинство детей с нервно-психическим развитием, соответствующим возрасту, было в 1-й подгруппе детей (88,5%). Во 2-й и 3 подгруппе преобладали дети с задержкой НПР (57,1% и 100% соответственно).

К шести месяцам жизни у 77% детей, имевших в ранний неонатальный период нарушения церебральной гемодинамики по типу гипоперфузии (подгруппа 1) наступило выздоровление. У детей, имевших проявления гиперперфузии в ранний неонатальный период (подгруппа 2 и 3) уменьшение неврологической симптоматики наблюдалось только после 3 месяцев жизни, и к полугоду полного выздоровления не наступило ни у одного ребенка.

При дальнейшем динамическом наблюдении за детьми, к концу 1-го года жизни было выявлено, что наиболее неблагоприятные исходы перенесенной асфиксии новорожденных наблюдались у детей, имевших в раннем неонатальном периоде нарушение церебральной гемодинамики по типу гиперперфузии. Процент неблагоприятных исходов составил – 27,7%, а у детей

с гипоперфузией головного мозга в ранний неонатальный период – 15,3%.

Выводы

1. Дети, у матерей которых во время беременности были выявлены нарушения кровотока в маточных артериях и среднемозговой артерии плода, начиная с 32-34 недели гестации, в раннем неонатальном периоде имеют нарушения церебральной гемодинамики по типу гипоперфузии. У детей, матери которых во время беременности имели нарушения кровотока в маточных артериях начиная с 20 недели гестации, а 28 недели – повышение сосудистой резистентности в маточных и пуповиной артериях, снижение резистентности в СМА плода, имелись изменения мозгового кровотока по типу гиперперфузии в неонатальный период.

2. Дети, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию, имеют церебральную гипоперфузию в ранний неонатальный период, а дети, перенесшие острую тяжелую и сочетанную асфиксию – церебральную гиперперфузию. Системная гемодинамика характеризуется снижением насосной функции и сократительной способности сердца, проявляющаяся в большей степени у детей, перенесших сочетанную гипоксию.

3. Неврологические нарушения у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, чаще всего проявляются синдромами вегето-висцеральных нарушений и повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью, а у детей, перенесших тяжелую острую и сочетанную асфиксию – синдромами угнетения ЦНС и двигательных нарушений. К концу 1-го года жизни наиболее неблагоприятные исходы перенесенной асфиксии новорожденных наблюдались у детей, имевших в раннем неонатальном периоде нарушение церебральной гемодинамики по типу гиперперфузии, а у детей с гипоперфузией головного мозга в ранний неонатальный период, в большинстве случаев наступает выздоровление.

4. ИВЛ у детей, перенесших асфиксию, к концу 1-х суток не приводит к нормализации мозгового кровообращения. Инфузия дофамина в дозе 3–5 мкг/кг $\times$ мин помимо диуретического эффекта, обладает четким кардиотропным у детей, перенесшим, острую тяжелую асфиксию. У детей, перенесшим сочетанную гипоксию, для достижения достаточной насосной функции и сократительной способности сердца необходима инфузия дофамина в дозе 7–10 мкг/кг $\times$ мин, что позволяет индивидуализировать тактику интензивной терапии.

5. Прогностическими критериями тяжести поражения ЦНС у новорожденных являются ухудшение маточного кровотока с 16-и недель беременности, повышение сосудистой резистентности в артерии пуповины и снижение сосудистого сопротивления в СМА плода с 28-й недели беременности. Диагностическими критериями тяжести поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде являются гипоперфузия или гиперперфузия мозга со снижением систолической функции левого желудочка.

Литература

1. Барашинов Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002. 47 (1): 6–13.
2. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. – СПб: ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 671–730.
3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 256 с.
4. Курзина Е.А., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. 2010.1 (1): 22–27.
5. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И. и др. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей // Детская медицина Северо-Запада. 2010. 3 (1): 4–9.
6. 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: 43–50.
7. 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: 94–112.
8. 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. 2 (1): 48–51.
9. Зубарева Е.А., Дворяковский И.В., Зубарев А.Р. и др. Допплерография перинатальных поражений головного мозга. – М., 1999. – 96 с.
10. Ходов Д.А., Иванов Д.О., Жетишев Р.А. Особенности становления и динамики мозгового кровообращения у новорожденных детей в норме и патологии: Материалы I Всероссийского съезда акушеров-гинекологов, Челябинск. – 1992 – С. 232–235.
11. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Дюков Э.В. Особенности динамики параметров мозгового кровотока у новорожденных в норме и патологии: Материалы съезда педиатров Украины, Симферополь. – 1990. – С. 89–92.
11. Ветров В.В., Иванова Ю.С., Васильев В.Е., Иванов Д.О. HELLP-синдром в акушерской практике // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 71–77.
12. Васильев В.Е., Ветров В.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Аффферзные методы в терапии беременных с резус-иммунизацией // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 43–46.
13. Курганский А.В., Иванов Д.О., Савицкий А.Г. Современный взгляд на проблему токолитической терапии в акушерстве // Проблемы женского здоровья. 2012. 7 (2): 43–50.
14. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003. 5: 46–56.
15. 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: 43–50.
16. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2000. № 3. – С. 22.
17. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. 1: 66–72.
18. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. Gynecol Obstet Invest. 2011; 71 (4): 274–80.
19. Mata-Zubillaga D, Oulego-Eroz I. Persistent cerebral blood flow by transcranial Doppler ultrasonography in an asphyxiated newborn meeting brain death diagnosis: case report and review of the literature. J Perinatol. 2012. 32 (6): 473–5.
20. Michoulas A, Basheer SN, Roland EH, et al. The role of hypoxia-ischemia in term newborns with arterial stroke. Pediatr Neurol. 2011; 44 (4): 254–8.
21. Шмедьк Н.Ю., Вихтинская И.А., Рязанов В.В. и др. Магнитно-резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики «стертых» форм узкого таза // Проблемы женского здоровья. 2012. 7 (2): 49–54.
22. Рязанов В.В., Шмедьк Н.Ю., Вихтинская И.А. и др. Возможности магнитно-резонансной пельвиметрии в диагностике риска возникновения тазово-головной диспропорции и дистонии плечиков в конце III триместра беременности // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. 1: 82–90.
23. Рязанов В.В., Труфанов Г.Е., Шмедьк Н.Ю. и др. Способ диагностики «стертых» форм узкого таза, диспропорции плечиков и тазово-головной диспропорции у плода // Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 14–18.
24. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванов Д.О. и др. Диагностика «стертых» форм узкого таза методом магнитно-резонансной пельвиметрии // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. 1: 74–80.
25. Трубачев Е.А., Ожегов А.М., Петрова И.Н. Особенности мозгового кровотока у новорожденных и грудных детей с задержкой внутриутробного развития // Практическая медицина. – 2011. – 53. – С. 101–103.
26. Booth EA, Dukatz C, Sood BG, et al. Near-infrared spectroscopy monitoring of cerebral oxygen during assisted ventilation. Surg Neurol Int. 2011; 2: 65.
27. Melsen S, Jansen J, Hansen E, et al. Brain death. Ugeskr Laeger. 1972 Jun 5; 134 (23): 1244–5.
27. Michoulas A, Basheer SN, Roland EH, et al. The role of hypoxia-ischemia in term newborns with arterial stroke. Pediatr Neurol. 2011 Apr; 44 (4): 254–8.
28. Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics. J Perinatol. 2011 Oct; 31 (10): 647–55.
29. Van Bel F, Hirasings RA, Grimberg M.T. Can perinatal asphyxia cause cerebral edema and affect cerebral blood flow velocity? Eur J Pediatr. 1984 Apr; 142 (1): 29–32.
30. Бабианц А.Я., Афонин А.А. Динамика показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 31–35.
31. Долгих Г.Б. Состояние мозгового кровотока у детей в ранний восстановительный период перинатальных энцефалопатий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 28–30.
32. 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: 57–63.
33. Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. и др. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2006. 5: 85–89.
34. Якунин Ю. А., Ямпольская Э. И., Кипнис С. А. и др. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. – М.: Медицина; 1979.
35. Неврология детского возраста: болезни нервной системы новорожденных и детей раннего возраста; эпилепсия, опухоли, травматические и сосудистые поражения: Учеб. пособие для ин-тов (фак.) усовершенств. Врачей / Г.Г. Шанько, Е.С. Бондаренко, В.И. Фрейдков и др. – Мн.: Выш. шк., 1990. – 495 с.: ил.
36. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics. 1992 Jan; 89 (1): 91–7.
37. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation. 1983 Aug; 68 (2): 302–9.

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

*Ю.А. Алексеева, Л.Л. Гиришова, А.Ю. Зарицкий, А.Г. Савицкий, В.Е. Васильев, И.В. Мызникова,
Ю.В. Петренко, Е.С. Вагина, Д.О. Иванов, Е.А. Курзина*

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Ю.А. Алексеева – к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний, гематолог, онколог; **А.Ю. Зарицкий** – д.м.н., профессор, директор Института гематологии, заведующий НИЛ онкогематологии; **А.Г. Савицкий** – д.м.н., заведующий НИЛ антенатальной патологии, эксперт городской судебно-медицинской экспертизы по акушерству и гинекологии, научный руководитель дородового отделения; **В.Е. Васильев** – к.м.н., заведующий НИЛ физиологии и патологии беременности и родов; **И.В. Мызникова** – врач высшей категории, заведующая отделением физиологии и патологии новорожденных; **Ю.В. Петренко** – заведующий лабораторией физиологии и патологии новорожденных; **Е.С. Вагина** – врач высшей категории, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей; **Д.О. Иванов** – д.м.н., директор института перинатологии и педиатрии; **Е.А. Курзина** – научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии новорожденных.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, 197341. Тел раб.: (812) 702-68-50; e-mail- doivanov@yandex.ru (Дмитрий Олегович Иванов).

Резюме.

Представлено описание диагностики и лечения острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), возникшего у женщины в III триместре беременности. Проанализировано течение неонатального периода у новорожденного. Приводятся данные динамического наблюдения за ребенком в течении первого года жизни.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, беременность, новорожденный, химиотерапия

ACUTE MYELOID LEUKEMIA DURING PREGNANCY (CLINICAL OBSERVATION)

*Yu.A. Alekseeva, L.L. Girshova, A.Yu. Zaritsky, A.G. Savitsky, V.E. Vasilev, I.V. Myznikova, Yu.V. Petrenko,
H.H. Vagina, D.O. Ivanov, E.A. Kurzina*

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 Perenatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

The description of the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia (AML) arising in women in III trimester of pregnancy. Analyzed during the neonatal period in the newborn. The data follow-up of the child during the first year of life.

Key words: Acute myeloid leukemia, pregnancy, newborn, and chemotherapy

Статья поступила в редакцию 08.05.2012, принята к печати 15.05.2012.

Несмотря на достаточно четко сложившееся в настоящее время в клинической практике представление о принципах и подходах к терапии острых лейкозов, остается целый ряд клинических ситуаций, при которых отсутствуют стандарты в терапии. Одной из таких ситуаций является развитие острого лейкоза у пациенток на фоне беременности, хотя частота их достаточно невысока и составляет 0,02-0,1% от всех беременностей [1].

Первое описание случая острого лейкоза во время беременности сделал Р. Вирхов в 1845 году. Гемобластозы являются одним из частых вариантов злокачественных новообразований, манифестация которых происходит во время беременности, среди них острые лейкозы встречаются в 1 на 100 тысяч случаев. С достаточно равномерной частотой развитие острых лейкозов описано на любом сроке гестации. Отношение ОМЛ: ОЛЛ составляет 2/3:1/3. ОМЛ – является наиболее распространенным вариантом лейкоза у беременных [2].

В настоящее время на основании описанных в литературе наблюдений не выявлено принципиальных отличий в течение острого лейкоза при беременности по сравнению с общей популяцией пациентов. С другой стороны, возникает большое количество осложнений: частота спонтанных абортос составляет 33%, перинатальной смертности -50% [3-7]. Острый лейкоз является фатальным без проведения агрессивного химиотерапевтического лечения, характеризуется стремительным течением и приводит к смерти в течение нескольких недель от момента постановки диагноза. Увеличение выживаемости при проведении адекватной ХТ подчеркивает важность своевременного проведения ее во время беременности [8–13]. Однако, физиологические особенности в системе «мать-плацента-плод» приводят к изменению закономерностей метаболизма лекарственных препаратов, как у женщины, так и у плода.

Например, у беременных происходит физиологическое увеличение объема циркулирующей плазмы, а соответственно увеличивается степень разведения препарата, происходит уменьшение уровня альбумина и увеличение содержания общего белка, что нарушает отношение связанных и свободных препаратов. Увеличивается почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, изменяя экскрецию препарата. Увеличивается активность печеночных оксидаз и скорость опорожнения желудка, что в свою очередь оказывает влияние на степень абсорбции препарата. При этом именно достижение адекватной концентрации препарата в крови позволяет достигать у 75% больных ремиссии. Улучшение качества сопроводительной антиэметической, антибактериальной, антимикотической терапии позволяет сделать переносимость проводимой ХТ более удовлетворительной и снизить риск развития и степень тяжести ожидаемых осложнений в ходе терапии [14]. Принципиальным в терапии острого лейкоза на фоне беременности становится вопрос выбора возможности обеспечения адекватной сопроводительной терапии, а также назначения лекарственных препаратов при развитии инфекционных и геморрагических осложнений.

С другой стороны, достаточно активно оценивается возможность рождения полноценного жизнеспособного плода на фоне проведения цитостатической терапии, в связи с чем проведение стандартной программной ХТ может быть предметом дискуссий.

В настоящее время показано, что проведение стандартных индукционных режимов ХТ во втором и третьем триместрах беременности является менее опасным для развития плода и не сопряжено с риском тератогенеза (риск врожденных дефектов оценивается в среднем в 3%). В то же время как на ранних сроках гестации во время активного органогенеза абсолютно предпочтительным является искусственное прерывание беременности [15].

Несмотря на относительную безопасность введения цитостатических препаратов, риск токсического воздействия на плод существует. С одной стороны, такая токсичность может проявляться неспецифическими явлениями постцитостатической панцитопении, с другой – непосредственной «органной» токсичностью, в том числе и отдаленными эндокринными нарушениями, задержкой роста и развития, с развитием синдрома ЗВУР плода. Тератогенное воздействие на плод зависит от триместра беременности, дозы препарата, частоты, длительности лечения и особенностей плацентарной передачи: высокая липофильность, низкая молекулярная масса, взаимодействие с плазменными белками способствуют проникновению препаратов через плацентарный барьер. Наиболее часто у детей, матери которых получали терапию антрациклинами, развивается кардиомиопатия. Особенно актуальным вопрос терапии антрациклинами становится при проведении стандартных индукционных курсов ОМЛ. Считается, что использование доксирубина и даунорубина возможно, в то время как достаточно эффективный и широко используемый идарубин признан в 4 раза более токсичным вследствие более высокой липофильности и способности проникать через плацентарный барьер. В связи с чем, по мнению многих исследователей, он должен быть исключен из использования у пациенток во время беременности. Вместе с тем показано, что риск развития токсичности нарастает при увеличении длительности терапии, что закономерно приводит к необходимости досрочного родоразрешения при достижении пациенткой клинко-гематологической ремиссии.

Отдельной проблемой в лечении таких пациенток является высокий риск преждевременного начала родовой деятельности на фоне глубокой постцитостатической панцитопении, сопряженной с высоким риском материнской смертности вследствие развития неконтролируемых геморрагических осложнений.

Особого внимания заслуживает течение постнатального периода у новорожденного. Так, описаны случаи развития лейкозов у новорожденных. При этом в патогенезе острого лейкоза (ОЛ) нельзя исключить «прививаемость» стволовых клеток матери. Существуют единичные наблюдения развития несколько отсроченных ОЛ у детей в течение первого года жизни [16–18]. Возможно развитие тромбгеморрагических и инфекционных осложнений у новорожденных [19–22].

Несмотря на четко определенную стратегию ведения острого лейкоза в настоящее время, в терапии ОМЛ, развившегося на фоне беременности, существует целый ряд не разработанных вопросов, требующих грамотного и постоянного мониторинга состояния пациентки и плода совместными усилиями специалистов гематологов, акушеров и неонатологов.

В 2008–2010 гг. европейской группой European Leukemia Net [23] и British Committee for Standards in

Haematology были опубликованы доказательные рекомендации по ведению ОМЛ во время беременности [24].

- Пациентка ведется совместно гематологом, акушером-гинекологом и неонатологом. (Grade B; evidence level III)

- ХТ в I триместре ассоциирована с высоким риском формирования внутриутробных пороков развития. Возможность прерывания беременности должна быть обсуждена с матерью. Если беременная отказывается, то должна быть начата ХТ (Grade B; evidence level III).

- ХТ во II и III триместрах ассоциирована с высоким риском самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Обсуждение возможности досрочного родоразрешения между циклами ХТ (Grade B; evidence level III).

Мы представляем клинический случай проведения стандартного индукционного курса полихимиотерапии в течение третьего триместра беременности с достижением клинко-гематологической ремиссии и благополучным родоразрешением.

Пациентка – 33-летняя женщина, 3-я беременность, одни срочные роды, один искусственный аборт. При плановом наблюдении в женской консультации на сроке 26–27 недель были выявлены изменения в клиническом анализе крови. При обследовании в гематологическом отделении ФБГУ ФЦСКЭ выявлено: анемия (Hb 105 г/л), тромбоцитопения ($70 \times 10^9/\text{л}$) гиперлейкоцитоз ($87,2 \times 10^9/\text{л}$), бластемия (81%), тотальный бластоз костного мозга (90,8%). Выполнено цитохимическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое и ИФТ исследования костного мозга. На основании полученных данных установлен диагноз: ОМЛ, М-5 вариант, *NPM1D⁺FLT3-D835⁺* трисомия 8 хромосомы, низкая молекулярно-генетическая группа риска, первая костно-мозговая атака от 01.12.2010.

Курация пациентки осуществлялась совместно с акушерами-гинекологами и неонатологами.

По данным УЗ исследования: в полости матки визуализируется один живой плод в головном предлежании, с нормальными массо-ростовыми показателями, полностью адекватным плодово-плацентарным кровотоком. Учитывая крайне высокий риск летального исхода для пациентки и плода при отсрочке начала специфической терапии, тяжелых постцитостатических осложнений при проведении ХТ в раннем послеродовом периоде, согласно рекомендациям международной ассоциации Leukemia net, пациентке проведен курс индукции ремиссии в режиме «7 + 3» (цитарабин, даунорубин) в стандартных дозах. Курс ХТ проводился на фоне постоянной антикоагулянтной терапии для предупреждения тромбоэмболических осложнений и улучшения циркуляции крови в системе мать-плацента-плод. На фоне введения цитостатиков отмечалось развитие синдрома лизиса опухоли с клиникой синдрома острого повреждения легких (СОПЛ). Период постцитостатической панцитопении осложнился развитием мукозита II ст. с распространенным кандидозом слизистой ротовой полости и пищевода, фебрильной нейтропенией от 10.12.2010 и бактериальным сепсисом с высевом из крови анаэробной флоры *Peptostreptococcus*. В связи со стойкой лихорадкой без адекватного эффекта на антибактериальную терапию (сульперазон+ванкомицин) на фоне нейтропении IV степени, нестабильной гемодинамики по жизненным пока-

заниям проводилась терапия пентаглобином, эскалация а\б терапии карбопенемами с достижением положительного эффекта в виде нормализации температуры и стабилизации гемодинамики. В контрольной миелограмме на 14 день от начала терапии отмечалась аплазия костного мозга, единичные бласты (1%). При исследовании костного мозга, выполненном на фоне восстановления гемопоза на 28 день терапии (бласты 2,4%) – диагностирована первая клинко-гематологическая и цитогенетическая (кариотип 46 XX) ремиссия.

Учитывая выявленные в дебюте заболевания молекулярно-генетические изменения (мутация *NPM1*) на этапе консолидации необходимо проведение курсов ХТ с высокодозным цитозаром. Известно, что проведение второго курса интенсивной ХТ в поздние сроки беременности сопровождается высоким риском развития жизнеугрожающих инфекционных и геморрагических осложнений для беременной и плода. Высоок также риск развития преждевременных родов в периоде постцитостатической панцитопении. Увеличение перерыва между курсами ХТ сопровождается повышением риска раннего рецидива заболевания. С другой стороны, проведение интенсивной ПХТ в послеродовом периоде приводит к повышенному риску тяжелых жизнеугрожающих токсических осложнений в постцитостатическом периоде. Учитывая вышеперечисленное, было принято решение о проведении планового досрочного родоразрешения на сроке 33–34 недели для максимального снижения степени риска жизнеугрожающих осложнений и возможности проведения консолидирующего курса ХТ через 3–4 недели после родов.

После стимуляции родовой деятельности (08.01.2011) – родоразрешена через естественные родовые пути.

Через три недели от момента родов пациентке была продолжена стандартная ХТ в режиме высоких доз цитозара, с достижением молекулярной ремиссии (отсутствие *NPM1*) после завершения первого курса.

08.01.2011 г. в 21 час 53 минуты от вторых преждевременных родов родился недоношенный мальчик: масса 2180 г, длина 43 см, окружность головы 31 см, окружность груди 29 см. Антропометрические данные соответствуют 3/4 коридорам по таблицам Робертсона [30]. Оценка по шкале Болларда Дж. составляет 24 балла, что соответствует 33 неделям гестационного возраста. По данным литературы [8, 13, 20, 21] отмечена повышенная частота развития синдрома задержки внутриутробного роста и развития у детей от матерей, которым проводилась ХТ в третьем триместре беременности. У новорожденного, обследованного нами, антропометрические показатели соответствовали сроку гестации.

Состояние ребенка при рождении расценено как удовлетворительное. Оценка по шкале – В. Апгар 7/8 баллов. В течение первого часа после рождения, отмечалось ухудшение состояния, обусловленное развитием дыхательной недостаточности: втяжение межреберных промежутков, легкое втяжение мечевидного отростка, отсутствие синхронности движений грудной клетки и передней брюшной стенки, опускание подбородка на вдохе (рот закрыт), экспираторные шумы, тахипноэ до 70 вдохов в минуту. Оценка по шкале Сильвермана составляет 5/6 баллов. Учитывая степень тяжести дыхательных

нарушений, ребенку была выполнена интубация трахеи, проведена санация трахеобронхиального дерева, введен экзогенный сурфактант (куросурф) в дозе 100 мг/кг. После чего новорожденный был переведен на вспомогательную искусственную вентиляцию легких. В динамике при постоянном мониторинговании показателей уровня сатурации крови и данных кислотно-основного состояния последовательно снижены параметры аппаратной кислородотерапии. Через 13 часов от рождения ребенок экстубирован. В дальнейшем за все время наблюдения в стационаре кислородотерапия не проводилась. При проведении рентгенологического исследования легких на вторые сутки жизни (09.01.2011 г.) – пневматизация легочной ткани в норме.

На четвертые сутки жизни состояние новорожденного расценивалось, как удовлетворительное. Ребенок находился на искусственном вскармливании, сосал из рожка активно, получал смесь «ПреНАН», энтеральное питание усваивал. Голова округлой формы, большой родничок – $1,5 \times 1,5$ см. на уровне костных краев. В неврологическом статусе за время наблюдения без особенностей. Ребенок коммуникабелен. Мышечный тонус, рефлексы новорожденного вызываются все, стойкие, соответствуют сроку гестации. Симптомов поражения черепно-мозговых нервов не выявлено. Однако, при нейросонографии, выполненной ребенку на 5 и 12 сутки жизни, были выявлены: субэпендимальная киста слева – $5,4 \times 4,4$ мм, без динамики, и киста левого сосудистого сплетения 2,8 мм, без динамики. Повышена эхогенность перивентрикулярных зон – без некрозов.

За время наблюдения отмечалось развитие иктеричности кожных покровов до II – III степени. Максимальная концентрация билирубина в сыворотке крови – 184 мкмоль/л. Фототерапия проводилась на 2–3 дни жизни. Тургор тканей удовлетворительный, отеков нет. Пупочный остаток за время наблюдения без воспалительных изменений. Со вторых суток носовое дыхание свободное. Частота дыхательных движений – 48–52 в мин.

Грудная клетка симметрична. Аускультативно дыхание в легких пуэрильное, проводится равномерно во все отделы, единичные хрипы в нижних отделах. Частота сердечных сокращений – 145 ударов в минуту. Перкуторно границы сердца в пределах возрастной нормы. Аускультативно тоны сердца немного приглушены, ритмичные, шума нет. Центральная и периферическая гемодинамика стабильная. Артериальное давление в пределах возрастной нормы. Живот при пальпации мягкий, не вздут, перистальтика активная. Печень определяется ниже края реберной дуги на 1,5 см. Селезенка не пальпируется. Стул отходил самостоятельно. Мочеиспускание не нарушено. Наружные половые органы по мужскому типу, яички не опущены в мошонку. Данные лабораторного обследования новорожденного, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, новорожденного с низкими уровнями эритроцитов; гемоглобина; гематокрита (через 1 час после рождения) отмечено более выраженное снижение показателей эритроцитарного ростка через 18 часов: гемоглобин – 96 г/л, гематокрит – 29,5%. Учитывая показатели средней концентрации гемоглобина в одном эритроците – 34 г/дл, среднее содержание гемоглобина в одном эритроците – 34,1 пг, средний объем эритроцитов – 100 фл, анемия расценена как нормохромная, нормоцитарная. С учетом данных изменений, ребенку была проведена трансфузия эритроцитарной массы В(III) Rh(+) в дозе 15 мл/кг – 33 мл. После трансфузии эритроцитарной массы максимальный уровень гемоглобина составлял 143 г/л, гематокрита 43%, эритроцитов $4,1 \times 10^{12}/л$ на четвертый день жизни. В последующем отмечалось снижение показателей гемоглобина до 118 г/л, гематокрита до 34,7%, эритроцитов до $3,46 \times 10^{12}/л$, что не требовало повторной гемотрансфузии. По нашему мнению, динамика показателей клинического анализа крови может свидетельствовать об угнетении красного ростка кроветворения на фоне проведенной матери ХТ с 26 по 28 недели беременности (рис. 1).

Таблица 1

Данные лабораторные исследований новорожденного К.

Срок от момента рождения	Эритроциты	Гемоглобин	Гематокрит	Тромбоциты	Лейкоциты	Палочкоядерные	Сегментоядерные	Эозинофилы	Базофилы	Лимфоциты	Моноциты	Ретикулоциты
Часы, сутки	$\times 10^{12}/л$	г/л	%	$\times 10^9/л$	$\times 10^9/л$	%	%	%	%	%	%	‰
1 час	3,6	132	30,8	297	10,7	–	–	–	–	–	–	–
18 часов	–	96	29,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
3 сут	3,7	131	37	269	7,3	–	–	–	–	–	–	–
4 сут	4,1	143	43	249	8,4	6	31	19	–	35	9	–
10 сут	3,46	118	34,7	454	12,5	0	37	4	–	34	25	8

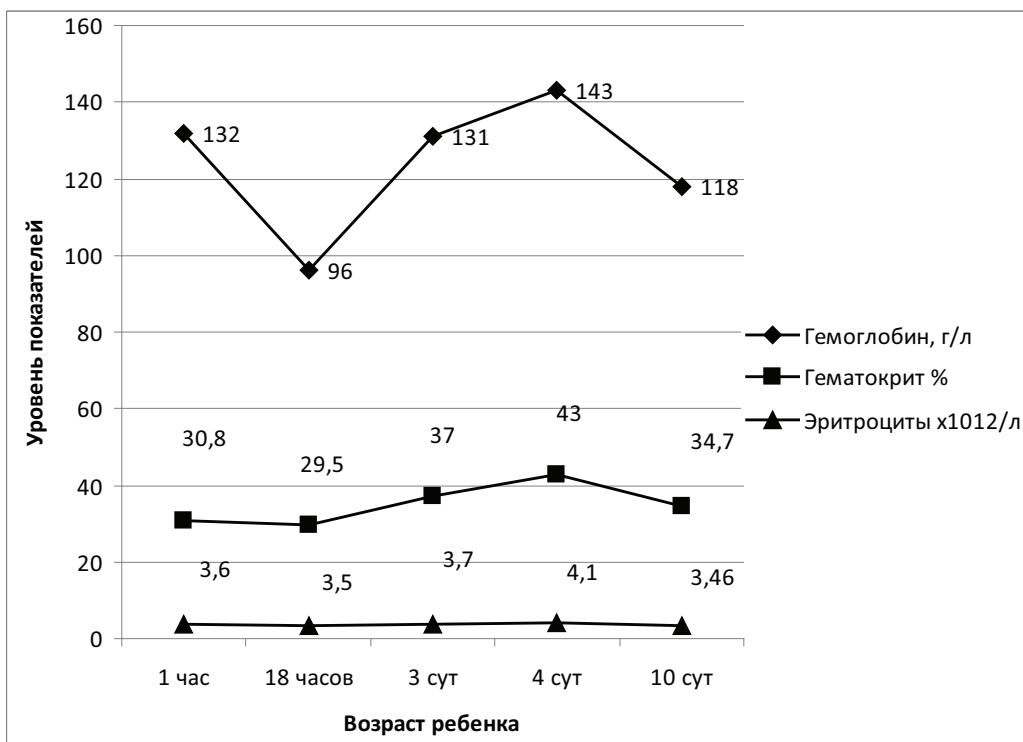


Рис. 1

За время наблюдения в стационаре, ребенок получал следующее лечение:

- вспомогательная искусственная вентиляция легких – 13 часов;
- курсурф в дозе 100 мг/кг;
- гемотрансфузия эритроцитарной массы В(III), Rh (+) в дозе 15 мл/кг – 33мл, однократно, в первые часы жизни;
- инфузионная терапия с элементами парентерального питания через периферический катетер в течение 4 суток;
- антибактериальная терапия: ампициллин 200 мг/кг/сут – 5 дней,
- гентамицин 4мг/кг/сут, 7 дней;
- противогрибковая терапия: дифлюкан 5 мг/кг – 10 дней;
- бифиформ 0,7 мл 1 раз в сутки – 14 дней.

В отделении патологии новорожденных и недоношенных детей перинатального центра ФБГУ «ФЦСКЭ

им. Алмазова» ребенок находился с четвертых суток жизни в течение 12 дней в связи с тяжелым состоянием матери. Состояние за время наблюдения удовлетворительное, энтеральное питание усваивал, лабораторные показатели в пределах нормы. По данным нейросонографии сохранялись изменения: субэпендимальная киста слева – 5,4 × 4,4 мм и киста левого сосудистого сплетения 2,8 мм. Выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: основной: недоношенность 32 – 33 недели, сопутствующий: 1) анемия тяжелой степени – на фоне химиотерапии матери во время беременности, трансфузия эритроцитарной массы В(III), Rh (+) 09.01.0000 г.; 2) синдром дыхательных расстройств I типа (в анамнезе).

Ребенок до шести месяцев неоднократно консультировался в консультативно-диагностическом отделении ФГУ «ФЦСКЭ им. Алмазова».

На рис. 2 представлены показатели гемограммы в возрасте до 6 месяцев жизни.

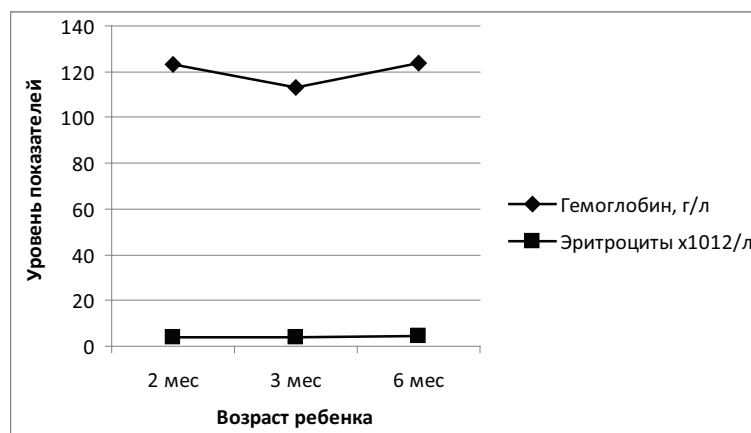


Рис. 2

Обсуждение

По данным литературы [2, 6–9, 11–15, 18] острый лейкоз и химиотерапия во время беременности обладает тератогенным эффектом и чрезвычайно агрессивно действует на развитие плода. Химиотерапия, применяемая в первом триместре беременности, резко увеличивает риск смерти плода и развитие врожденных пороков [6, 11, 12, 14]. У пациентки, находившейся под нашим наблюдением, острый миелоидный лейкоз диагностирован в третьем триместре беременности, химиотерапия проводилась на 26 – 28 неделях, учитывая крайне высокий риск летального исхода для матери и плода при отсрочке начала специфической терапии. Основными токсическими эффектами на плод в третьем триместре при проведении ПХТ «7+3» (цитарабин, даунорубин) являются: синдром задержки внутриутробного роста и развития (встречаются наиболее часто) [2, 15], цитопении новорожденных, угнетение красного ростка кроветворения [6, 17]. Описано также повышение неонатальной летальности [2, 7–8, 14, 26], связанной с геморрагическим синдромом и тяжелыми вторичными инфекциями [27, 28]. У ребенка, находившегося под нашим наблюдением, токсическое воздействие ПХТ терапии на плод проявилось развитием тяжелой постцитотоксической анемии в 1 сутки жизни, что потребовало заместительной терапии.

Литература

1. Skubisz M.M., Tong S. The evolution of methotrexate as a treatment for ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia: a review. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012; 2012: 637094.
2. Shapira T., Pereg D., Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22: 247–59.
3. Lichtman M.A., Liesveld J.L. Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 1047.
4. Greer J.P., Baer M.R., Kinney M.C. Acute myelogenous leukemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*, vol. 2. 10th ed. Giza, Egypt: Mass Publishing Co. 1999: 2272.
5. Ewing P., Whittaker J.A. Acute leukemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 246–51.
6. Zuazu J., Julia A., Sierra J. et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 703–9.
7. Peleg D., Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 365–81.
8. Byrne J., Mulvihill J.J., Myers M.H. et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *New Engl J Med* 1987; 317: 1315–21.
9. Sorensen J.T., Gerald K., Bodensteiner D et al. Effect of age on survival in acute leukemia 1950–1990. *Cancer* 1993; 72: 1602–6.
10. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173–7.
11. Aviles A., Diaz-Maqueo J.C., Talavera A et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children // *Am J Hematol* 1991; 36: 243–8.
12. Pizzuto J., Aviles A., Noriega L et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 679–83.
13. Sheikh S.S., Khalifa M.A., Marley E.F. et al. Acute monocytic leukemia (FAB M5) involving the placenta associated with delivery of a healthy infant: case report and discussion. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 363–6.
14. Hatem A., Azim Jr., Nicholas Pavlidis et al. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treatment Reviews* 36, 2010: 110–121.
15. C. Vandenbriele, D. Dierickx, F. Amant et al. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *F V & V IN OBGYN* 2010, 2 (2): 74–87.
16. Osada S, Horibe K, Oiwa K. et al. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer*. 1990; 65: 1146–1149.
17. Sheikh S.S., Khalifa M.A., Marley E.F., Bagg A., Lage J.M. Acute monocytic leukemia (FAB M5) involving the placenta associated with delivery of a healthy infant: case report and discussion. *Int J Gynecol Pathol*. 1996; 15: 363–366.
18. Dildy G.A. III, Moise K.J. Jr., Carpenter R.J. Jr. et al. Maternal malignancy metastatic to the product of conception: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1989; 44: 535–540.
19. Иванов Д.О., Исламова К.Ф., Чистякова В.Ю. Особенности реакции белой крови и состояние системы гемостаза у детей, перенесших различные формы неонатальной патологии (по данным катамнеза): Сб. материалов конференции, посвященной памяти проф. Э.К. Цыбулькина, Санкт-Петербург, часть 1, 2004: 41–45.
20. Иванов Д.О. Показатели системы гемостаза у детей с тяжелой перинатальной патологией: Материалы III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии» Петрозаводск; 2005: 335–345.
21. Жидкова О.Б., Курзина Е.А., Иванов Д.О. Взаимосвязь тяжести течения перинатальной патологии и состояния здоровья детей в школьном (младшем и старшем) периоде детства: Материалы IV Российского конгресса Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» Тверь, «Триада»; 2007: 90–91.
22. Жидкова О.Н., Иванов Д.О. Влияние здоровья женщин на развитие патологии периода новорожденности. Сборник материалов II междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» СПб, ПМА; 2007: 6–7.
23. Duhner H., Estey E. H., Amadori S. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–474.
24. Milligan D.W., Grimwade D., Cullis J.O. et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Review Date Jan; 2008: 125.
25. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. В учебнике Н.П.Шабалова «Неонатология», том 2, М., «МЕДпресс-информ»; 2009: 6–43.
26. Кувшинова Л.А., О.О. Шемякина, Петренко Ю.В. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинико-практические аспекты. *Детская медицина Северо-Запада*, 2010; 1 (1): 34–41.
27. Иванов Д.О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией. Автореферат дисс... канд. мед. наук, СПб; 1996: 27.
28. Евтюков Г.М., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Яковлев А.В. Клинический случай острого течения фульминантной печеночной недостаточности. *Детская медицина Северо-Запада*, 2011; 2 (3): 53–63.