

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной
ответственностью
«Многопрофильный медицинский центр
«Современная клиническая медицина»

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), Свидетельство
ПИ № ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге
«Пресса России» 41628
Available on the WEB <http://www.e-library>

Адрес редакции и издателя:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57—83

Контактные телефоны:
(843) 291-26-76, (843) 277-88-84 (факс)
e-mail: vskmjournal@gmail.com

Отдел договоров и рекламы.
Тел. 8-903-307-99-47;
(843)291-26-76

Контактное лицо —
директор Рената Амирова
e-mail: renata1980@mail.ru

Доступен на сайтах:
<http://www.kgmu.kcn.ru>
e-library.ru
twitter.com/vskmjournal
sites.google.com/site/vskmjournal/home
<http://www.es.rae.ru.vskm>

*Редколлегия журнала
может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему*

Компьютерное сопровождение
Р.И. Шаймуратова
e-mail: russtem@gmail.com

В авторской редакции. Обложка
художника *С.Ф. Сафаровой*. Техническая
редакция *Ю.Р. Валиахметовой*. Верстка
Т.Д. Торсуевой. Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать
20.11.13. Усл.печ.л. 16,97. Тираж 1000 экз.
Заказ 13-190

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медицина» ГАУ «РМБИЦ».
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125.
Отпечатано отделом оперативной
полиграфии ГАУ «РМБИЦ».
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 6, выпуск 6 2013

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Н.Б. АМИРОВ, д.м.н., проф., акад. РАЕ, заслуженный врач РТ,
заслуженный деятель науки и образования, лауреат Гос. премии РТ
по науке и технике, e-mail: namirov@mail.ru

Заместитель главного редактора

А.А. ВИЗЕЛЬ, д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ,
акад. АН РН, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ
по науке и технике, e-mail: lordara@mail.ru

Ответственный секретарь

З.М. ГАЛЕЕВА, к.м.н., доц. кафедры терапии КГМА, проф. РАЕ,
e-mail: zarina26@bk.ru

Члены редколлегии

Н.Х. АМИРОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицины труда с курсом
медэкологии КГМУ, акад. РАМН; *А.Ю. АНИСИМОВ*, д.м.н., проф., зав. курсом
скорой мед. помощи кафедры медицины катастроф КГМА, зам. гл. врача
МУЗ ГБ СМП № 1; *А.С. ГАЛЯВИЧ*, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской
терапии КГМУ, чл.-корр. АН РТ, вице-президент ВНОК, заслуженный врач РТ;
Е.В. ЖИЛЯЕВ, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО
«Московский государственный медико-стоматологический университет»
(Москва); *А.У. ЗИГАНШИН*, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии
КГМУ, проректор КГМУ по международной деятельности, лауреат Гос.
премии РТ; *К.Ш. ЗЫЯТДИНОВ*, д.м.н., проф., ректор КГМА; *А.П. КИЯСОВ*,
д.м.н., проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии,
чл.-корр. АН РТ; *М.В. ПОТАПОВА*, к.м.н., проф. РАЕ, заслуженный врач РТ,
гл. врач Городской детской больницы № 1; *А.С. СОЗИНОВ*, д.м.н., проф.,
ректор КГМУ, лауреат Гос. премии РТ по науке и технике

Редакционный совет

С.Р. АБДУЛХАКОВ, к.м.н., зам. директора по науч. деятельности Института
фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ; *В.Ю. АЛЬБИЦКИЙ*, д.м.н.,
проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в
области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАМН
(Москва); *В.А. АНОХИН*, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций КГМУ;
А.В. ЖЕСТКОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и
аллергологии, руководитель отделения пульмонологии и аллергологии клиник
ГОУ ВПО «Самарский ГМУ МЗ РФ», гл. аллерголог-иммунолог МЗ СР Самарской
обл., член исполкома РРО (Самара); *Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН*, д.м.н., проф., зав.
кафедрой терапии УГМИ (Уфа); *М. САДИХ*, проф., спец. по внутренним
болезням госпиталя Св. Марии Уотербери, шт. Коннектикут (клиника Йельского
университета, Йель, США); *С.Д. МАЯНСКАЯ*, д.м.н., проф., проректор КГМУ по
науке и инновациям; *О.Н. МИЛЛЕР*, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии
ФПК и ППв НГМУ (Новосибирск); *НЕЛЬСОН СЕВАКАМБО*, проф., директор
колледжа медицинских наук, Макерера, Уганда; *Л.Ф. САБИРОВ*, к.м.н., нач.
Клинического госпиталя МСЧ МВД РФ по РТ; *О.Н. СИГИТОВА*, д.м.н., проф., зав.
кафедрой ОВП КГМУ, заслуженный врач РТ и РФ; *Р.Г. ТУХБАТУЛЛИНА*, д.ф.н.,
директор Казанского медико-фармацевтического училища; *И.В. ШУБИН*, к.м.н.,
гл. терапевт военно-медицинского управления ГКВВ МВД России, полковник
мед. службы, заслуженный врач РФ, проф. РАЕ

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Особенности физического развития глубоко-недоношенных детей на первом году жизни. **Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова** 6
- Характеристика генов главного комплекса гистосовместимости и перинатального анамнеза у недоношенных с бронхолегочной дисплазией. **Э.Н. Ахмадеева, П.В. Панов, Л.Д. Панова, С.Н. Куликова** 14
- Экспертный анализ перинатальной смертности в Н-ской области за 2012 год. **В.В. Ветров, Д.О. Иванов** 19
- Клинико-анамнестические особенности синдрома повышенного внутричерепного давления у детей, перенесших церебральную ишемию в неонатальном возрасте. **Д.Д. Гайнетдинова, Д.Ф. Мусина** 24
- Анализ историй болезни детей, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных. **Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Т.А. Федосеева** 29
- Влияние инсулиноподобного фактора роста-1 на внутриутробный и постнатальный рост у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития. **К.Ф. Исламова, Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, С.Н. Филиппова** 36
- Модель оказания урологической помощи новорожденным и детям раннего возраста. **М.В. Левитская, Л.Б. Меновщикова, О.Г. Мокрушина, Е.В. Юдина, А.И. Гуревич, В.С. Шумихин, А.С. Гурская** 40
- Изучение возможности выявления микрохимизма по генам системы HLA локусов A, B, C, DRB1, DQB1 методом ПЦР SSP у матерей и новорожденных. **Н.А. Трескина, О.Я. Волкова, Ю.В. Петренко, В.И. Смирнова, Д.О. Иванов** 44
- Особенности применения методов лучевой диагностики в педиатрической практике. **Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, Д.О. Иванов, В.В. Рязанов, В.В. Ипатов, М.Ю. Скворцова, Д.В. Несеров, Г.К. Садыкова, Е.М. Михайловская** 48

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Постнатальная адаптация дыхательной системы у недоношенных новорожденных и ее кор-

- рекция (обзор литературы). **И.В. Виноградова** 55
- Комплексная реабилитация недоношенных детей на первом году жизни. **Е.В. Волянюк, А.И. Сафина** 59
- Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных. **М.А. Дамминова, А.И. Сафина, Г.А. Хамзина** 62
- Врожденный нефротический синдром: этиология, диагностика, лечение (обзор литературы). **Э.К. Петросян** 70
- Проблемы грудного вскармливания недоношенных детей. **Н.Л. Рыбкина, А.И. Сафина** 78
- Особенности психомоторного развития глубоко-недоношенных детей. **Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская** 84
- Нарушения питания недоношенных детей (обзор литературы). **В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко** 90
- Современные подходы к лечению неонатального сепсиса. **Х.С. Хаертынов, М.А. Сатрутдинов, Е.А. Агафонова** 95

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

- Тромбоцитопении новорожденных. **И.И. Закиров, А.И. Сафина** 102
- Клиническая интерпретация электрокардиограмм в практике неонатолога. **И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, З.Р. Долгова** 108
- Остеопения недоношенных. **А.И. Сафина** 114
- Особенности патогенеза, диагностики, течения инфекций органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста, возможности терапевтической коррекции. **О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, С.В. Думова, А.С. Фоктова** .. 119
- Комплексная перинатальная стратегия по ведению респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных: основные положения Европейского консенсуса. Пересмотр 2013 года. **О.А. Степанова, А.И. Сафина** 129

КОГДА ВЕРСТАЛСЯ НОМЕР

- Параметры квазиаттракторов у больных эндометриозом при гирудорефлексотерапии. **Р.Н. Живогляд, А.Г. Данилов, О.А. Бондаренко, Н.В. Живаева** 135

Reviewed and abstracted
scientific-practical journal

Published since 2008

CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd

Journal is registered
by Federal Service on Supervision
in the Sphere of Communication,
Informational Technologies and Mass
Communications (Roskomnadzor),
Certificate ПИ № ФС 77-53842
of 26.04.2013

The languages: russian and english

Subscription index of the journal in the
«Pressa Rossii» catalogue is 41628
Available on the WEB <http://www.e-library>

Editorial office and publishers address:

420043 Kazan,
Vishnevskogo, 57—83

Contacts:

(843)291-26-76, (843)277-88-84 (fax)
e-mail: vskmjournal@gmail.com

Marketing department —
Tel. 8-903-307-99-47;
(843)291-26-76

Contact person —
director Renata Amirova
e-mail: renata1980@mail.ru

Accessible on sites:
<http://www.kgmu.kcn.ru>
e-library.ru
twitter.com/vskmjournal
sites.google.com/site/vskmjournal/home
<http://www.es.rae.ru.vskm>

*Editorial board of the journal may disagree
with authors' point of view on one or another
of the problems*

Computer support: *R.I. Shaymuratov*
e-mail: russtem@gmail.com

Edited by authors. Cover's designer —
C.F. Safarova. Technical editing —
Yu.R. Valiakmetova. Page make-up —
T.D. Torsouyeva. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication
20.11.13. Conventional printer's sheet 16,97.
Circulation — 1000 copies. Order 13-190

Free price

Original make-up page is made by the
publishing house «Medicina» of SAI «RMLIC»
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125.
Printed by the department of operative
polygraphy of SAI «RMLIC».
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine»
Ltd, 2013
© KSMU, 2013

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 6, issue 6 2013

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

N.B. AMIROV, doctor sci.(med.), prof., acad. of RANS, Honored Doctor of TR,
Honored man of science and education, laureate of the State prize,
e-mail: namirov@mail.ru

Deputy Editor-in-chief

A.A. VIZEL, doctor sci.(med.), prof., head of Phthisiopulmonary Sub-faculty
of KSMU, acad. of AS of Russian Germans, Honored Doctor of TR,
laureate of the State prize, e-mail: lordara@mail.ru

Responsible Secretary

Z.M. GALEYEVA, cand.sci.(med.), senior lecturer of Therapy Sub-faculty
of KSMA, prof. RAE,
e-mail: zarina26@bk.ru

Members of Editorial Board

N.KH. AMIROV, doctor sci.(med.), prof., head of Professional Medicine
Sub-faculty with the course of Medical Ecology of KSMU, acad. of RAMS;
A.YU. ANISIMOV, doctor sci.(med.), prof., head of the course of Emergency
Care of Disaster Medicine Sub-faculty of KSMA, deputy head physician of
MIH CH EC №1; *A.S. GALYAVICH*, doctor sci.(med.), prof., head of Faculty
Therapy Sub-faculty of KSMU, corresponding member of ASRT, vice-president
of VNOK, Honored Doctor of TR; *E.V. ZHILYAYEV*, doctor sci.(med.), prof.
of Hospital Therapy Sub-faculty №2 of SEI of HVT «MSMSU» (Moscow);
A.U. ZIGANSHIN, doctor sci.(med.), prof., head of Pharmacology Sub-
faculty of KSMU, pro-rector of KSMU on international activity, State Prize
Winner of TR; *K.SH. ZIYATDINOV*, doctor sci. (med.), prof., rector of KSMA;
A.P. KIYASOV, doctor sci.(med.), prof., director of the Institute of Fun-
damental Medicine and Biology, corresponding member of ASRT;
M.V. POTAPOVA, cand.sci.(med.), prof. RAE, Honored Doctor of TR, head
physician of the municipal children's hospital № 1; *A.S. SOZINOV*, doctor sci.
(med.), prof., rector of KSMU, laureate of the State prize

Editorial Council

S.R. ABDULKHAKOV, Deputy director of scientific work of the Institute of
Fundamental Medicine and Biology of K(P)FU; *V.JU. ALBITSKIY*, doctor sci.(med.),
prof., Honored man of science of RF, RF Government Prize Winner in the sphere of
science and technics, head of Social Pediatrics Department of RAMS (Moscow);
V.A. ANOKHIN, doctor sci.(med.), prof., head of Children's Infection Sub-faculty of
KSMU; *A.V. ZHESTKOV*, doctor sci.(med.), prof., head of microbiology, immunology
and allergology Sub-faculty, chief pulmonology and allergology department of clinics
of SEI of HET «Samara SMU of MH RF», head allergologist-immunologist of MH
SD of Samara region, member of the Executive Committee of RRO (Samara);
SH.Z. ZAGIDULLIN, doctor sci.(med.), prof., head of therapy Sub-faculty of
USMI (Ufa); *M. SADIGH*, MD, Department of Internal Medicine and Infectious diseases,
Saint Mary's Hospital (Waterbury, CT, USA, Yale-affiliated); *S.D. MAYANSKAYA*,
doctor sci.(med.), prof., pro-rector of KSMU on science and innovations;
O.N. MILLER, doctor sci.(med.), prof. of Emergency Therapy Sub-faculty
of IPSP and PRD of NSMU (Novosibirsk); *NELSON SEVAKAMBO*, prof., director
of College of medical science, Mekerera, Uganda; *L.F. SABIROV*, chief of clinical
hospital of MSU MIA of TR; *O.N. SIGITOVA*, doctor sci.(med.), prof., head of
General Practice Sub-faculty of KSMU, Honored doctor of TR and RF; *R.G.
TUKHBATULLINA*, doctor of pharmacology sci., director of Kazan Medico-
Pharmaceutical School; *I.V. SHUBIN*, chief therapist of military medical
administration Ministry of Home Affairs RF, colonel med. service, Honored
doctor of RF, prof. RAE

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Growth and development of very-low-birth-weight infants in first year of life. **G.A. Alyamovskaya, E.S. Keshishian, E.S. Sakharova**6

The characteristic of genes of the main histological compatibility complex and perinatal anamnesis at premature infants with bronchopulmonary dysplasia. **E.N. Akhmadeeva, P.V. Panov, L.D. Panova, S.N. Kulikova** 14

The expert analysis of perinatal mortality in N-sky region by the year 2012. **V.V. Vetrov, D.O. Ivanov** ... 20

Syndrome of the increased intracranial pressure at children who has the had cerebral ischemia at neonatal period. **D.D. Gaynetdinova, D.F. Musina**25

Analysis of case histories of children receiving treatment at the department of pathology of the newborn. **D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, T.A. Fedoseeva**30

Role of insulin-like growth factor-1 in fetal and early postnatal growth in children born small for gestational age. **K.F. Islamova, Yu.V. Petrenko, D.O. Ivanov, S.N. Filippova**36

Model of urologic treatment in newborns and infants. **M.V. Levitskaya, L.B. Menovshchikova, O.G. Mokrushina, E.V. Yudina, A.I. Gurevich, V.S. Shumikhin, A.S. Gurskaya**40

The possibility of microchimerism identifying by HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 typing by PCR-SSP in the mothers and neonates. **N.A. Treskina, O.Ya. Volkova, Yu.V. Petrenko, V.I. Smirnova, D.O. Ivanov**45

Peculiarity of methods' application of imaging modalities used in pediatric practice. **G.E. Trufanov, V.A. Fokin, D.O. Ivanov, V.V. Riazanov, V.V. Ipatov, M.Yu. Skvortsova, D.V. Nesterov, G.K. Sadykova, E.M. Mikhaylovskaya**48

LITERATURE REVIEW

Postnatal adaptation respiratory system in premature infants and correction (literature review). **I.V. Vinogradova**55

Integrated rehabilitation premature infants in the first year of life. **E.V. Volyanyuk, A.I. Safina**59

New in the classification and diagnosis of acute kidney injury (AKI) newborn. **M.A. Daminova, A.I. Safina, G.A. Khamzina**63

Ongental nephrotic syndrome: etiology, diagnosis, treatment (review). **E.K. Petrosyan**70

Problems of breastfeeding of the premature infants. **N.L. Rybkina, A.I. Safina**78

Neurodevelopmental outcomes in very-low-birth-weight infants. **E.S. Sakharova, E.S. Keshishian, G.A. Alyamovskaya**84

Malnutrition in low birth weight infants (review). **V.A. Skvortsova, T.E. Borovik, O.K. Netrebenko**91

Modern treatment of neonatal sepsis. **Kh.S. Khaertynov, M.A. Satrutdinov, E.A. Agafonova**96

CLINICAL LECTURE

Neonatal thrombocytopenia. **I.I. Zakirov, A.I. Safina** 102

The interpretation of ecg in the practice of neonatology. **I.Ya. Lutfullin, A.I. Safina, Z.R. Dolgova** 108

Osteopenia of prematurity. **A.I. Safina** 114

Pattern of pathogenesis, diagnostics and treatment of urinary tract infections in newborn and infancy, feasibility of therapeutics. **O.L. Chugunova, M.V. Shumikhina, S.V. Dumova, A.S. Foktova** 119

Perinatal comprehensive strategy for management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants: basic points of the european consensus. 2013 update. **O.A. Stepanova, A.I. Safina** 129

DURING THE IMPOSING OF THE NUMBER

Parameters of quasi-attractors of women with endometriosis at hirudoreflexotherapy. **R.N. Zhivoglyad, A.G. Danilov, O.A. Bondarenko, N.V. Zhivaeva** 135

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) при поддержке кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России впервые проводит 26—27 ноября 2013 г. в Казани I конференцию неонатологов Приволжского федерального округа.

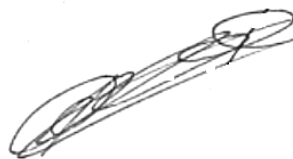
Мероприятие направлено на повышение качества оказания неонатологической помощи в Приволжском федеральном округе и Республике Татарстан. Современная демографическая политика в Российской Федерации требует поиска новых передовых решений проблем младенческой смертности. Этот вопрос стал особенно актуальным с введением в 2012 г. в Российской Федерации новых критериев живорождения. Одним из резервов улучшения ситуации является регулярное обучение врачей и средних медицинских работников неонатального и педиатрического звена.

В работе конференции принимают участие ведущие российские и зарубежные специалисты в области неонатологии. Планируется проведение «круглого стола», посвященного проблемам младенческой смертности в Приволжском федеральном округе, мастер-классов по гипотермии и респираторной поддержке, симпозиумов по актуальным проблемам неонатологии и неонатальной реаниматологии, обсуждение вопросов реабилитации и последующего наблюдения за новорожденными, а также многое другое. Формат конференции также предполагает обучение среднего медицинского персонала вопросам ухода за новорожденными, в том числе рожденными с экстремально низкой массой тела.

Журнал, который вы держите в своих руках, полностью посвящен предстоящей конференции. В нем вы найдете самые современные данные по наиболее актуальным вопросам неонатологии.

Мы очень надеемся, что они будут полезны вам в вашей нелегкой, но такой нужной и интересной профессии.

С уважением
главный неонатолог РФ профессор



Д.О. Иванов



ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА АЛЯМОВСКАЯ, врач-педиатр отделения раннего возраста «Центра коррекции развития детей раннего возраста» ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва, тел. 8-495-483-21-74, e-mail: galina45@mail.ru

ЕЛЕНА СОЛОМОНОВНА КЕШИШЯН, докт. мед. наук, профессор, руководитель «Центра коррекции развития детей раннего возраста» ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва, тел. 8-495-483-21-74

ЕЛЕНА СТАНИСЛАВОВНА САХАРОВА, канд. мед. наук, врач-педиатр «Центра коррекции развития детей раннего возраста» ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва, тел. 8-499-487-52-05

Реферат. Статья посвящена вариантам физического развития глубоконедоношенных детей в зависимости от тактики выхаживания, вида вскармливания. Обследовано 93 ребенка с массой тела при рождении менее 1500 г. Из них 33 были на грудном вскармливании (14 — с добавлением обогапитателя), 47 вскармливались специализированной смесью для недоношенных, 13 — адаптированной молочной смесью. Выхаживались в соответствии с новыми стандартами 25 детей. К 40 нед постконцептуального возраста лучшие показатели физического развития имели дети, выхаживающиеся по новым стандартам, которые вскармливались обогащенным грудным молоком или специализированной смесью для недоношенных. Большинство детей с низкими значениями длины и массы тела к 40 нед постконцептуального возраста имели низкие показатели физического и психомоторного развития к 12 мес скорректированного возраста.

Ключевые слова: недоношенные дети, физическое развитие.

GROWTH AND DEVELOPMENT OF VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT INFANTS IN FIRST YEAR OF LIFE

GALINA A. ALYAMOVSKAYA, ELENA S. KESHISHIAN, ELENA S. SAKHAROVA

Abstract. This article evaluates the influence of feeding and intensive care approach in very-low-birth-weight (VLBW) infants on the growth and development to 12 months of corrected age. Ninety three infants were studied; in hospitals 33 were breastfed (14 — with fortified breast milk), 47 were fed with preterm formula, 13 — with standard term formula. Twenty five were treated with new practice of intensive care, others were in standard. Infants, who were treated with new standards of intensive care and fed with fortified breast milk, had the best growth rates to 40 weeks of postmenstrual age and then — to 12 months of corrected age. Most of infants with low weight gain to 40 weeks of postmenstrual age have the weight less than 10-percentile to 12 months of corrected age and psychomotor development delay.

Key words: premature infants, growth, development.

Большинство детей с массой тела при рождении менее 1500 г имеют низкие показатели физического развития относительно доношенных детей на протяжении первых трех лет жизни [2, 7—10]. Особенно актуальной эта проблема стала в последнее десятилетие в связи с внедрением новых методов выхаживания и переходом на новые критерии живорождения. В настоящий момент шанс выжить появился у новорожденных с гестационным возрастом 22—24 нед. Выживаемость детей с весом при рождении от 501 до 1500 г растет с каждым годом, и если в 1988 г. она составляла 74%, то к началу 2000-х гг., по данным американских исследователей, выросла до 85,6% [7]. В России, по данным НЦ АГИП РАМН за 2005 г., выживаемость недоношенных детей массой 500—749 г, 750—999 г, 1000—1249 г, 1250—1499 г составила 12,5%, 66,7%, 84,6% и 92,7% соответственно [1].

У глубоконедоношенных детей низкие темпы прироста показателей физического развития отмечаются с первых недель жизни. Это обусловлено влиянием многих факторов: тяжестью состояния ребенка в перинатальном периоде в связи с выраженной мор-

фологической, метаболической и функциональной незрелостью всех органов и систем в условиях стресса, что значительно затрудняет процесс адаптации в неонатальном периоде и требует больших энергетических затрат. В сочетании с трудностями вскармливания, особенностями всасывания и усваивания питательных веществ в кишечнике с первых дней жизни формируется энергетический дефицит, одним из проявлений которого может быть низкий прирост показателей физического развития в периоде адаптации и более поздние сроки [8, 10].

Хотя тактика выхаживания во многом изменилась, крайне трудно повлиять на энергетический обмен у глубоконедоношенного ребенка в первые месяцы жизни. Подходы к решению этой проблемы активно разрабатываются на протяжении последних десятилетий, и в настоящий момент, согласно данным зарубежных исследователей, ситуация во всем мире стремительно меняется. В 2001 г., согласно данным Neonatal Research Network в 2001 г., 97% детей с массой тела менее 1500 г и 99% детей с массой тела менее 1000 г к моменту выписки из стационара второго этапа (к 36 нед

постконцептуального возраста) имели показатели физического развития менее 10-й центили [10]. По данным Franz et al., в 2009 г. только 50% детей с экстремально низкой массой тела при рождении имеют недостаточный прирост массы тела на протяжении всего периода выхаживания [11].

Многочисленные исследования состояния здоровья во всем мире показывают взаимосвязь между физическим и психомоторным развитием [5, 7, 9, 11, 14—15]. Шестьдесят семь процентов детей, у которых отмечалась значительная задержка физического развития на протяжении первых 3 лет жизни, в дальнейшем также имеют низкие показатели роста, веса, окружности головы; у них в 2 раза возрастает риск возникновения неврологических нарушений [14]. Это позволяет предположить независимое влияние персистирующего энергодифицита на дифференцировку нервных клеток головного мозга и познавательное развитие, независимо от степени недоношенности [9, 11]. Есть данные, согласно которым количество неблагоприятных исходов психомоторного развития у недоношенных детей (детский церебральный паралич, нарушения интеллекта, расстройства психики) находится в обратной корреляционной зависимости с ежедневной прибавкой в весе в неонатальном периоде [11]. В настоящий момент основной целью специалистов, занимающихся выхаживанием и последующим наблюдением, является определение возможностей регуляции физического развития у глубоконедоношенных детей начиная с первых недель жизни и на протяжении всего периода раннего детства.

Известно, что критическим периодом для глубоконедоношенного ребенка являются первые 28 дней жизни — в этот период темпы физического развития резко замедляются [6—9]. Описано несколько вариантов развития глубоконедоношенных детей в постнатальном периоде. В международном мультицентровом исследовании, проведенном под эгидой ESPGHAN, показано, что одни глубоконедоношенные дети после 28 дней жизни наращивают темпы прироста физического развития в соответствии с внутриутробным приростом плода. К моменту достижения 40 нед постконцептуального возраста значения массы, длины и окружности головы у них находятся в пределах не более 1 стандартного отклонения от аналогичных показателей у доношенных новорожденных. При этом дети с массоростовыми показателями при рождении, соответствующими гестационному возрасту, имеют плавный стабильный прирост; дети с низкими массоростовыми показателями для гестационного возраста демонстрируют резкий прирост, скачок показателей физического развития (catch-up growth) к 40-й нед постконцептуального возраста. Другие дети, и их большинство, сохраняют низкие темпы прироста показателей физического развития после 28 дней жизни, и к 40-й нед постконцептуального возраста имеют массу тела и рост, отличающиеся от доношенных новорожденных на 2 и более стандартных отклонения [4]. Потеря в весе более 15% с последующим медленным восстановлением массы тела говорит о трудностях адаптации ребенка и является неблагоприятным признаком для прогноза физического развития в первые два года жизни [5, 7, 8]. Кроме того, установлена прямая корреляционная зависимость между скоростью прироста веса (г/день), роста и окружности головы (см/нед) в течение первого и второго этапов выхаживания и исходами физического

и психомоторного развития к 18—22 мес скорректированного возраста [9, 11, 17].

В настоящий момент причины, из-за которых глубоконедоношенные дети имеют разные темпы физического развития, окончательно не ясны. Помимо тяжести состояния при рождении, трудностей вскармливания, рассматриваются также эндокринные и наследственные факторы [7]. Риск отставания в физическом развитии значительно увеличивается при наличии у ребенка некротического энтероколита (НЭК) и бронхолегочной дисплазии (БЛД). При НЭК, встречающемся у 2—16% глубоконедоношенных детей, отставание в физическом развитии связано с персистирующим энергодифицитом вследствие мальабсорбции. Особенно это касается детей, перенесших хирургическую коррекцию НЭК; у них к 18—22-му мес скорректированного возраста значительно чаще отмечаются показатели физического развития менее 10-й центили, а также достоверно чаще отставание в психомоторном развитии [14].

Бронхолегочная дисплазия обнаруживается у 6,7—49% детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г; одним из ее последствий является отставание в физическом развитии, выявляемое у 1/3 больных [7, 13]. Исследования также показали, что дети с БЛД нуждаются в более длительном частичном парентеральном питании в связи с низкой толерантностью к энтеральной нагрузке, что также усиливает энергетический дефицит в неонатальном периоде и создает предпосылки для отставания в физическом развитии на протяжении всего периода раннего детства.

Важными для дальнейшего роста и развития являются мероприятия, проводимые в раннем неонатальном периоде. Показано, что щадящие режимы искусственной вентиляции легких с как можно более ранним переходом на неинвазивную ИВЛ с быстрым снижением параметров оксигенации, парентеральное введение раствора аминокислот в первые часы жизни, попытка энтерального питания с первых суток жизни уменьшает вероятность отставания показателей физического развития в дальнейшем [12, 13, 15—17]. В плане компенсации больших энергетических затрат главная роль принадлежит вскармливанию глубоконедоношенных детей, особенно внимание уделяется питанию в первые месяцы жизни. Энергетические потребности глубоконедоношенных детей в неонатальном периоде обсуждаются до сих пор. В результате проведенных исследований выявлена стойкая корреляция между прибавкой в весе в постнатальном периоде и исходами физического и психомоторного развития в дальнейшем. Поэтому главной целью является сохранение ежедневной прибавки в весе, соответствующей таковой в период внутриутробного развития (не менее 15 г/кг в день), а также достижение к 40-й нед постконцептуального возраста показателей физического развития, характерных для доношенных новорожденных [12, 13, 16, 17].

В настоящий момент при вскармливании глубоконедоношенных детей делается акцент на повышение дотации белка [2, 3, 12, 17]. Часто в постнатальном периоде ребенок получает меньше белка, что усугубляет энергетический дефицит и способствует его персистенции на протяжении первого месяца жизни и далее. Особенно это касается детей, родившихся на сроке гестации 26 нед и менее, для которых плохая прибавка в весе в 50% случаев сохраняется на всем протяжении периода выхаживания [8]. Показано, что дополнительная дотация 1 г/кг белка в день увеличивает прирост

массы тела на 4 г/кг в день [17], а также ассоциируется с показателями роста и массы тела более 10-й центили к 18 мес скорректированного возраста. В настоящей момент доказана необходимость как можно более раннего начала энтерального питания, поскольку оно является более физиологичным, энергетически эффективным, а также снижает риск развития язвенно-некротического энтероколита [14, 17]. Предпочтение отдается грудному вскармливанию, поскольку материнское молоко является уникальным по составу продуктом, лучше усваивается, содержит гормоны, ферменты и факторы роста. В соответствии с данными Sisk et al. (2008), дети с массой тела при рождении менее 1250 г, получающие грудное молоко в количестве 50% и более от суточного объема питания, быстрее переходят на полный объем энтерального питания, имеют значительно более низкий риск развития некротического энтероколита и реализации инфекционного процесса [16]. Хотя грудное молоко преждевременно родившей женщины имеет более высокую калорийность, повышенное содержание белка (1,2—1,6 г в 100 мл), оно не может полностью компенсировать белково-энергетические затраты глубоконедоношенного маловесного ребенка, а также обеспечить его необходимым количеством кальция, фосфора, натрия, железа, меди, цинка и некоторых витаминов [16—17]. В настоящее время для вскармливания глубоконедоношенных детей используются фортификаторы грудного молока, представляющие собой комплексы из частично гидролизованных белков коровьего молока, необходимых минеральных веществ (кальция, фосфора, меди, натрия, калия, магния, цинка и т.д.) и витаминов. Добавление фортификаторов в свежесцеженное молоко (1—2 пакета в день, что обеспечивает дополнительное поступление 0,35—0,7 г белка соответственно) увеличивает его пищевую и энергетическую ценность. Если по какой-либо причине вскармливание грудным молоком невозможно, целесообразно использование специализированных молочных смесей для недоношенных детей, содержащих повышенную концентрацию белка, кальция, фосфора, витаминов.

В исследовании, проведенном на базе Центра коррекции развития детей раннего возраста, были оценены показатели физического развития у детей с массой тела при рождении менее 1500 г на протяжении первых 12 мес жизни в зависимости от метода выхаживания и вида вскармливания.

Материал и методы. В исследование были включены 93 ребенка с массой тела при рождении от 560 до 1500 г. Гестационный возраст составил 24—32 нед. В зависимости от массы тела при рождении дети были разделены на 2 группы. В группу 1 вошли дети с весом при рождении до 1000 г, в группу 2 — с весом при рождении от 1001 до 1500 г. Все дети по массовым показателям при рождении соответствовали гестационному возрасту. Все дети после выписки из стационаров, осуществляющих II этап выхаживания глубоконедоношенных детей, ежемесячно наблюдались в Центре коррекции развития детей раннего возраста. При каждом осмотре, помимо оценки соматического и неврологического статуса, измерялись показатели физического статуса (масса тела, рост, окружность головы) и психомоторного развития.

Оценка параметров физического статуса проводилась с учетом центильных кривых Американской ассоциации Академии педиатрии по физическому

развитию глубоконедоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1500 г (IHDP — The Infant Health and Development Program Enhancing the outcomes of low-birth-weight, premature infants). Низкими показателями физического развития считались значения массы тела, роста, окружности головы, находящиеся в диапазоне менее 10-й центили относительно скорректированного возраста, согласно соответствующим центильным кривым.

Оценка психомоторного развития проводилась по шкале КАТ/КЛАМС (от англ. CAT/CLAMS -The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale). По данной методике отдельно оценивали развитие макромоторики, формирование навыков решения наглядных (КАТ) и речевых задач (КЛАМС). Для получения более точных данных физическое и психомоторное развитие оценивалось с учетом скорректированного возраста (разница между фактическим возрастом и недостающими до доношенного срока неделями гестации).

Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel с использованием методов вариационной статистики, дискриминационного анализа — параметрического критерия Стьюдента.

Клиническая характеристика включенных в исследование детей представлена в *табл. 1*. У 61% детей группы 1 был установлен диагноз бронхолегочной дисплазии (в группе 2 — только у 33%), однако процент тяжелых форм бронхолегочной дисплазии с частыми обострениями в течение первого года жизни в обеих группах достоверно не отличался. При сравнении двух групп также не выявлено достоверных различий по частоте тяжелых гипоксически-ишемических поражений головного мозга: внутрижелудочковыми кровоизлияниями тяжелых степеней, кистозной формы перивентрикулярной лейкомаляции; поражения зрительного анализатора — ретинопатии недоношенных III—V степени.

Двадцать пять детей (26,8%), 14 из группы 1 (подгруппа 1.1) и 11 из группы 2 (подгруппа 2.1), выхаживались с использованием щадящих режимов ИВЛ [средняя продолжительность ИВЛ в жестких режимах составила (6,9±10,8) сут, далее проводилась неинвазивная ИВЛ (CPAP) через назальные канюли, в среднем (17±18,1) сут]. Продолжительность зондового кормления составила в среднем 55 дней. Четырнадцать детей вскармливались обогащенным грудным молоком, остальные 11 в связи с невозможностью грудного вскармливания — специализированной смесью для недоношенных детей. Первое трофическое питание дети получали с первых суток жизни. С целью улучшения адаптации, формирования взаимосвязи «мать—ребенок», стимуляции и поддержания лактации у матери в процессе выхаживания использовался метод «кенгуру».

Остальные 68 детей (подгруппы 1.2 и 2.2) выхаживались в соответствии с наиболее распространенной схемой на территории Российской Федерации. Длительная ИВЛ в жестких режимах составила (17,0±19) сут. Продолжительность зондового кормления была в среднем 74 дня, у 5 детей — более 100 дней. Тактильный контакт матери и ребенка был невозможен. Девятнадцать детей вскармливались грудным молоком, при этом фортификаторы грудного молока не были использованы. Из оставшихся 49 детей специализированную смесь для

Клиническая характеристика глубоконедоношенных детей, включенных в исследование

Показатели	Группа 1 (n = 44)	Группа 2 (n = 49)	Достоверность различий (p)
Масса тела при рождении, г ($M \pm m$)	868,8 \pm 123,7	1234,5 \pm 134,4	p<0,05
Длина при рождении, см ($M \pm m$)	33,5 \pm 2,7	37,4 \pm 2,9	p<0,05
Окружность головы при рождении, см ($M \pm m$)	24,4 \pm 1,6	27,2 \pm 1,4	p<0,05
Гестационный возраст, ($M \pm m$)	26,7 \pm 1,5	29,0 \pm 1,3	p<0,05
Вскармливание, %:			
• грудное молоко	10 (22,7)	9 (18,3)	p>0,05
• обогащенное грудное молоко	7 (15,9)	7 (14,2)	p>0,05
• специализированная смесь для недоношенных	20 (45,5)	27 (55,1)	p>0,05
• адаптированная молочная смесь	7 (15,9)	6 (12,2)	p>0,05
Сопутствующая патология — поражение ЦНС:			
• ВЖК I—II степени, %	23 (52,3)	27 (55,1)	p>0,05
• ВЖК III—IV степени, %	9 (20,4)	3 (6,1)	p>0,05
• ПВЛ, кистозная форма, %	10 (22,7)	12 (24,5)	p>0,05
Бронхолегочная дисплазия, %:			
• легкая форма	11(25)	4 (8,2)	p<0,05
• тяжелая форма	16 (36,4)	12 (24,5)	p>0,05
Ретинопатия недоношенных III—V степени	9 (20,4)	8 (16,3)	p>0,05

недоношенных получали 35 детей, и 14 вскармливались стандартной адаптированной молочной смесью.

Результаты и их обсуждение. К 40-й нед постконцептуального возраста у 54 (58%) детей показатели массы, длины тела и окружности головы были менее 10-й центили (согласно оценочным перцентильным таблицам Г.М. Дементьевой, 2000 г.). В группе 1 недоношенные дети, выхаживающиеся по новым стандартам (подгруппа 1.1), имели достоверно более высокие значения массы тела и окружности головы по сравнению с детьми, выхаживавшимися по традиционной методике. Достоверных отличий по длине тела не отмечалось (табл. 2). В группе 2 статистически значимой разницы показателей физического развития к 40-й нед постконцептуального возраста, в зависимости от тактики выхаживания, не отмечалось, за исключением прироста окружности головы, который был достоверно выше в подгруппе 2.1.

Наименьшие показатели физического развития отмечались у детей с весом при рождении менее 1000 г, выхаживавшихся традиционными методами. У них преобладал значительный дефицит массы тела: 63% детей подгруппы 1.2 имели значения массы тела менее 10-й центили (менее 2800 г) к 40-й нед постконцептуального возраста, аналогичный показатель в подгруппе 1.1 составил 28%. В группе 2 (в обеих подгруппах, независимо от тактики выхаживания) значение массы

тела менее 10-й центили к 40-й нед постконцептуального возраста отмечалось у 45% детей.

При оценке показателей физического развития в группах 1 и 2, в зависимости от типа вскармливания, худший результат отмечался у детей, вскармливавшихся стандартной адаптированной молочной смесью (табл. 3 и 4), к 40-й нед постконцептуального возраста, практически у всех значения массы, длины тела, окружности головы были менее 10-й центили. В группе 1 максимальный прирост показателей массы и длины тела отмечался у детей, вскармливавшихся грудным молоком с добавлением обогатителя (см. табл. 3). Не выявлено достоверных различий массоростовых показателей у детей, вскармливавшихся грудным молоком и специализированной смесью для недоношенных. Наибольшее количество детей, с окружностью головы, соответствующей 40-й нед гестации, было при вскармливании специализированной молочной смесью для недоношенных.

В группе 2, как и в группе 1, наибольшее количество детей с соответствующими 40-й нед гестации показателями массы тела и окружности головы было среди детей на грудном вскармливании с добавлением обогатителя. Наименьшее количество детей с низкими значениями длины тела отмечено при вскармливании специализированной молочной смесью для недоношенных. В целом при вскармливании специализиро-

Таблица 2

Показатели физического развития к 40-й нед постконцептуального возраста

Параметры физического развития	Группа 1 (n=44)		Группа 2 (n=49)	
	Подгруппа 1.1, n=14	Подгруппа 1.2, n=30	Подгруппа 2.1, n=11	Подгруппа 2.2, n=38
Масса тела, г	2860,3 \pm 589,1*	2549,7 \pm 462,2	2693,8 \pm 371,9	2792,5 \pm 429,2
Длина тела, см	47,1 \pm 3,5	46,0 \pm 2,9	47,0 \pm 2,6	47,9 \pm 3,5
Окружность головы, см	35,6 \pm 2,0*	32,5 \pm 1,8	35,2 \pm 0,9*	33,9 \pm 1,7

*p<0,05.

Показатели физического развития менее 10-й центили к 40-й нед постконцептуального возраста в зависимости от типа вскармливания у детей с массой тела при рождении менее 1000 г

Тип вскармливания			
Грудное молоко (n=10)	Обогащенное грудное молоко (n=7)	Специализированная молочная смесь для недоношенных (n=20)	Адаптированная молочная смесь (n=7)
5 (50%)	1 (14,2%)*	10 (50%)	6 (85,7%)*
6 (60%)	2 (28,5%)*	9 (45%)	6 (85,7%)*
4 (40%)	2(28,5%)	3 (15%)*	5 (71,4%)*

* p<0,05.

Таблица 4

Показатели физического развития менее 10-й центили к 40-й нед постконцептуального возраста, в зависимости от типа вскармливания, у детей с массой тела при рождении 1001—1500 г

Тип вскармливания			
Грудное молоко (n=9)	Обогащенное грудное молоко (n=7)	Специализированная молочная смесь для недоношенных (n=27)	Адаптированная молочная смесь (n=6)
5 (55,5%)	2(28,5%)*	12 (44,4%)*	5 (83,3%)*
5 (55,5%)	4 (57,1%)	9 (33,3%)*	5 (83,3%)*
3(33,3%)	1(14,2%)*	8 (29,6%)	4 (66,7%)*

* p<0,05.

ванной молочной смесью количество детей с низкими массоростовыми показателями было значительно меньше, чем у детей на грудном вскармливании.

При дальнейшем ежемесячном наблюдении оказалось, что дети с удовлетворительными показателями массы и длины тела к 40-й нед постконцептуального возраста сохраняли высокие темпы прироста показателей физического развития на протяжении всего первого года жизни. Напротив, у большинства детей с показателями физического развития менее 10-й центили [масса тела менее 2800 г и длина менее 48 см в соответствии с оценочными центильными таблицами (Дементьева Г.М., 2000)], независимо от вида вскармливания и наличия сопутствующей патологии, сохранялась задержка физического развития до 12 мес скорректированного возраста.

Динамика показателей физического развития к 12 мес скорректированного возраста представлена в табл. 5.

В обеих группах к 12 мес скорректированного возраста количество детей с показателями массы тела менее 10-й центили немного уменьшилось (на 11,5% в группе 1 и на 18,3% в группе 2). Более 80% детей в обеих группах имели соответствующие возрасту значения длины тела к 12 мес скорректированного возраста, при

этом значительный прирост этого показателя отмечался у 20% детей с массой тела при рождении менее 1000 г; в группе 2 выявлена лишь незначительная тенденция к приросту длины тела — следует заметить, что большинство детей группы 2 имели показатели длины более 10-й центили к 40-й нед постконцептуального возраста. В группе 1 в течение первого года жизни значительно увеличилось количество детей с низкими значениями окружности головы по сравнению с группой 2, что, по-видимому, явилось следствием влияния сопутствующей патологии; при анализе исходов психомоторного развития у большинства из них отмечалась задержка психомоторного развития, сформировались двигательные нарушения.

В группе 1 высокие темпы прироста массы тела сохранялись примерно до 4 мес скорректированного возраста, далее у детей с низкими показателями массы тела к 40-й нед постконцептуального возраста они замедлялись, в дальнейшем кривая ежемесячной прибавки массы тела была пологой (рис. 1). К 12 мес скорректированного возраста у подавляющего большинства детей с изначальным дефицитом массы тела сохранялись низкие показатели физического развития. Дети с соответствующими 40-й нед постконцептуального возраста значениями массы тела, к 12 мес скор-

Таблица 5

Динамика показателей физического развития к 12 мес скорректированного возраста

Показатель	Группа 1 (n=44)				Группа 2 (n=49)			
	В 40 нед ПКВ* (%)		В 12 мес СВ** (%)		В 40 нед ПКВ* (%)		В 12 мес СВ** (%)	
	Менее 10-й центили	Более 10-й центили	Менее 10-й центили	Более 10-й центили	Менее 10-й центили	Более 10-й центили	Менее 10-й центили	Более 10-й центили
Масса	29 (66)	15 (34)	24 (54,5)	20 (45,5)	25 (51)	24 (49)	16 (32,7)	33 (67,3)
Длина	17 (38,6)	27 (61,3)	8 (18,1)	36 (81,8)	9 (18,3)	40 (81,7)	7 (14,2)	42 (85,8)
Окружность головы	14 (31,8)	30 (68,1)	21 (47,7)	23 (52,3)	9 (18,3)	40 (81,7)	10 (20,4)	39 (79,6)

*Постконцептуальный возраст;

**скорректированный возраст.

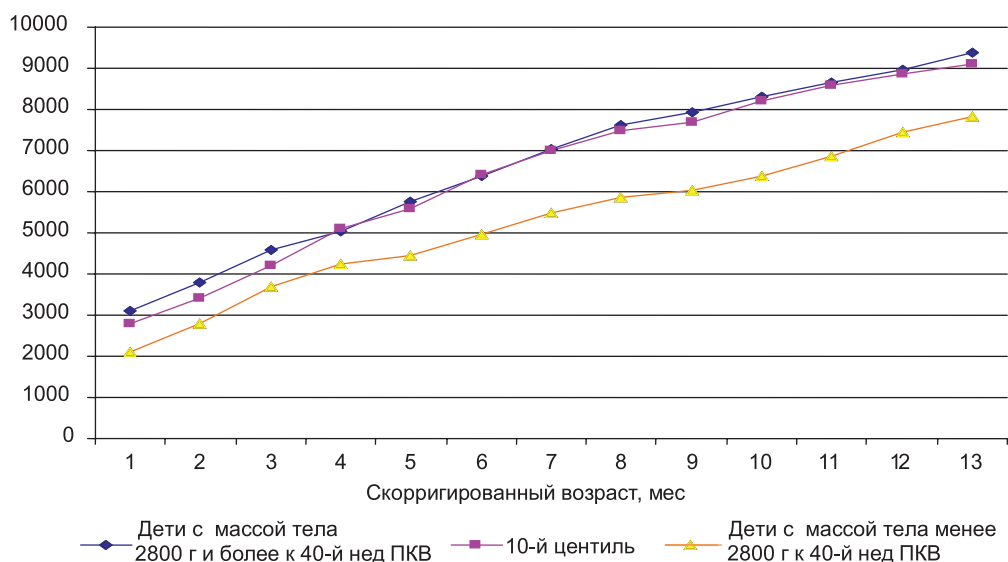


Рис. 1. Прирост массы тела на первом году жизни у детей с весом при рождении менее 1000 г

ригированного возраста в основном имели показатели, соответствующие или немного выше 10-й центили.

У детей с изначально низкими показателями длины тела отмечалось их резкое увеличение в период от 0 до 1 мес скорригированного возраста, далее увеличение длины шло плавно, и к 5—6 мес скорригированного возраста показатели достигли 10-й центили, последующий прирост длины тела шел согласно возрастным нормам (рис. 2).

У детей с массой тела при рождении от 1001 до 1500 г со значениями массы тела менее 10-й центили, к 40-й нед постконцептуального возраста, значительный прирост массы тела отмечался к 4 мес скорригированного возраста. Далее, у большинства ежемесячный прирост массы тела практически совпадал с таковым у детей с нормальными показателями физического

развития к 40-й нед постконцептуального возраста (рис. 3).

Прирост длины тела в группе 2 отмечался до 5 мес скорригированного возраста, причем в период от 0 до 2 мес скорригированного возраста он был более выражен у детей с изначально низкими показателями; далее кривая приобретала пологий характер. К 12 мес скорригированного возраста, большинство детей с массой тела при рождении 1001—1500 г по ростовым значениям не отличались от доношенных сверстников (рис. 4).

К 12 мес скорригированного возраста в группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении была выявлена стойкая корреляция между исходами физического и психомоторного развития (табл. 6). Большинство детей с низкими показателями массы

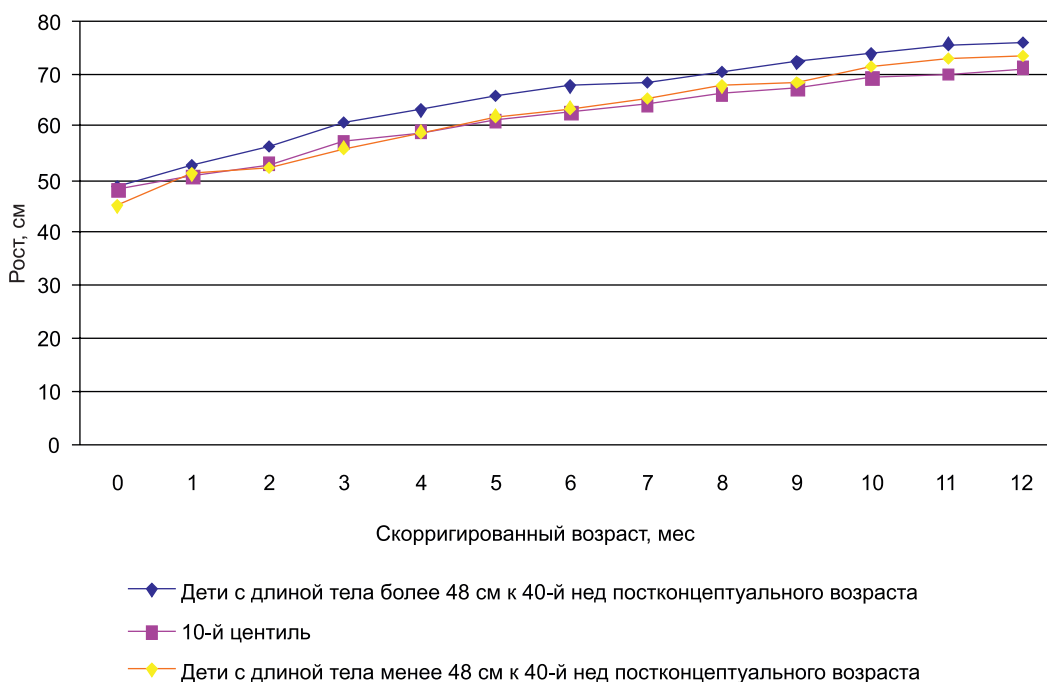


Рис. 2. Прирост длины тела на первом году жизни у детей с весом при рождении менее 1000 г

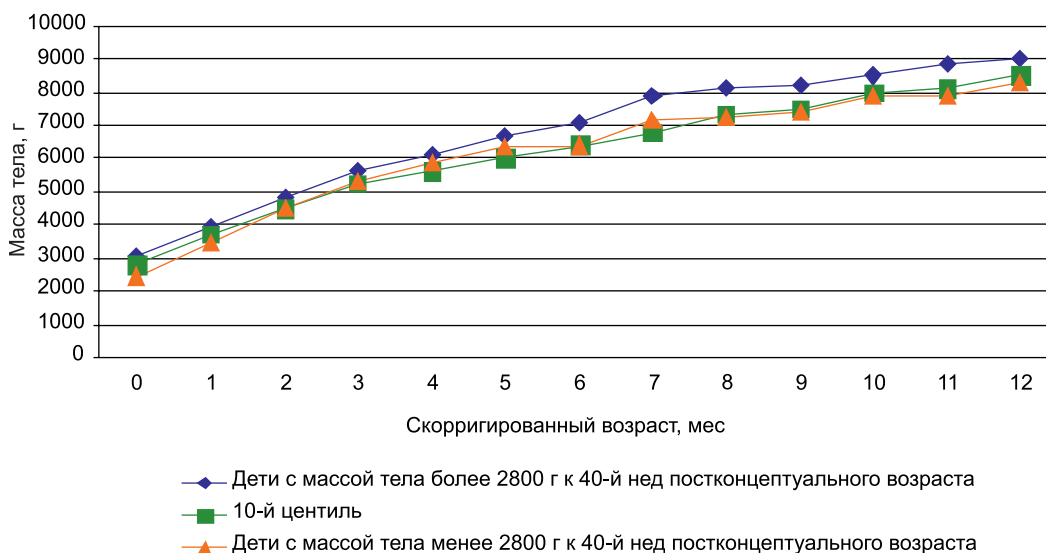


Рис. 3. Прирост массы тела на первом году жизни у детей с весом при рождении 1001—1500 г

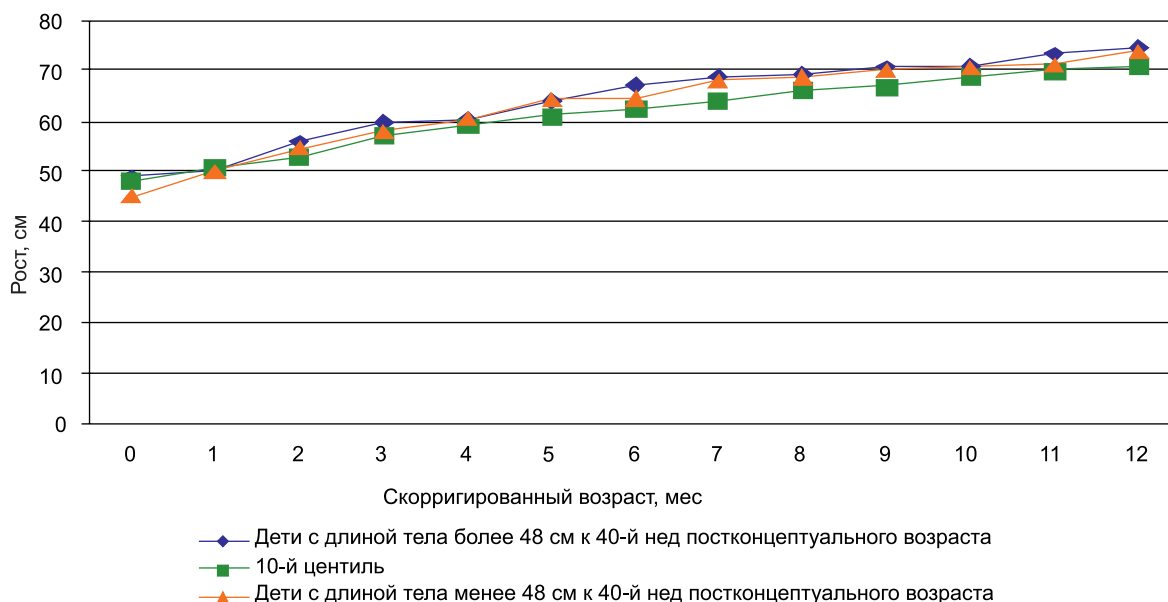


Рис. 4. Прирост длины тела на первом году жизни у детей с весом при рождении 1001—1500 г

тела к концу первого года жизни имели отставание в психомоторном развитии в сравнении с остальными детьми группы 1 и группы 2; при этом у 60% отмечалась сочетанное отставание психоречевого и моторного развития. У детей группы 2 значительных отличий в исходах психомоторного развития в зависимости от массы тела к 12 мес скорректированного возраста не отмечалось.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что дети с массой тела при рождении более 1000 г обладают большими компенсаторными способностями по сравнению с недоношенными детьми с экстремально низкой массой тела при рождении. По-видимому, это связано с их большей зрелостью на момент рождения, а следовательно, меньшей частотой сопутствующих патологий и меньшей медикаментозной нагрузкой в неонатальном периоде. Внедрение новых стандартов выхаживания способствует существенному улучшению показателей физического развития к 40-й нед гестации

у детей с массой тела при рождении менее 1000 г. Наше исследование показало, что у этих детей важнейшим периодом стабилизации прироста массы тела являются именно первые месяцы жизни; лишь незначительная часть детей с показателями физического развития менее 10-й центили к 4-й нед постконцептуального возраста имеют шанс «догнать» своих доношенных сверстников на протяжении первого года жизни. Оптимальным для вскармливания глубоконедоношенных детей в первые месяцы жизни является обогащенное грудное молоко, в большей степени удовлетворяющее потребность в белке и энергии по сравнению с исключительно грудным вскармливанием. При невозможности грудного вскармливания должна быть использована специализированная молочная смесь для недоношенных детей; применение стандартной адаптированной молочной смеси не удовлетворяет белково-энергетические потребности недоношенного ребенка и в дальнейшем способствует усугублению

Исходы психомоторного развития в зависимости от значений массы тела к 12 мес скорректированного возраста (СВ)

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Менее 10-й центили (n=20)	Более 10-й центили (n=24)	Менее 10-й центили (n=16)	Более 10-й центили (n=33)
Масса тела к 12 мес СВ				
Норма, %	6 (30)*	13 (54)	13 (81)	25 (75)
Задержка моторного развития, %	12 (60)*	6 (25)	3 (19)	7 (21)
Задержка психо-речевого развития, %	15 (75)*	5 (21)	3 (19)	6 (18)
Сочетанная патология, %	12 (60)*	5 (21)	3 (19)	5 (15)

* $p < 0,05$.

энергодифицита, формирующегося в неонатальном периоде. В нашем исследовании подтверждена взаимосвязь исходов психомоторного и физического развития у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. В связи с этим возможности коррекции нарушений физического развития у них на протяжении первого года жизни представляются крайне важными и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбарина, Е.Н. Современные подходы к парентеральному питанию новорожденных: лекция для практ. врачей / Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 2. — С.52—55.
2. Современные задачи вскармливания недоношенных детей / А.Б. Дуленков, О.В. Потапова, О.И. Милева, В.П. Гераскина // Практика педиатра. — 2008. — № 1. — С.38—40.
3. Рюмина И.И. Особенности вскармливания недоношенных детей / И.И. Рюмина, М.М. Яковлева // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С.146—149.
4. Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by ESPGHAN Committee on nutrition / P.J. Aggett, C. Agostini, I. Axelsson [et al.] // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 42. — P.596—603.
5. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants / M.B. Belfort, S.L. Rifas Shiman, T. Sullivan [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 128. — P.899—906.
6. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days / B.T. Bloom, J. Mulligan, C. Arnold [et al.] // Pediatrics. — 2003. — Vol. 112. — P.8—14.
7. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R.J. Cooke, A. Lucas, M. Makrides, E.E. Ziegler eds. // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser Pediatr Program. — 2010. — Vol. 65. — P.85—98.
8. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? / A.M. Dusick, B.B. Poindexter, R.A. Ehrencranz [et al.] // Semin perinatol. — 2003. — Vol. 27. — P.302—310.
9. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants / R.A. Ehrencranz, A.M. Dusick, B.R. Vohr [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P.1253—1261.
10. Embleton, N.E. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? / N.E. Embleton, N. Pang, R.J. Cooke // Pediatrics. — 2001. — Vol. 107. — P.270—273.
11. Franz, A.R. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support / A.R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123. — P.101—109.
12. Improved Growth and Decreased Morbidities in < 1000 g Neonates After Early Management Changes / C.A. Geary, R.A. Fonseca, M.A. Cascev, M.H. Malloy // J. Perinatol. — 2008. — Vol. 28, № 5. — P.347—353.
13. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutritional survey / D.M. Hans, M. Pylipow, J.D. Long [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123 (1). — P.51—57.
14. Hintz, S.R. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis / S.R. Hintz, D.E. Kendrick, B.J. Stoll // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115. — P.696—703.
15. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population / G.C. Powers, R. Ramamurthy [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122. — P.1258—1265.
16. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh \leq 1250 grams / P.M. Sisk, C.A. Lovelady [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — P.1528—1533.
17. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants / B.E. Stephens, R.V. Walden, R.A. Gargus [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123. — P.1337—1343.

REFERENCES

1. Baibarina, E.N. Sovremennye podhody k parenteral'nomu pitaniyu novorozhdennyh: lekciya dlya prakt. vrachei / E.N. Baibarina, A.G. Antonov // Vestnik intensivnoi terapii. — 2006. — № 2. — S.52—55.
2. Sovremennye zadachi vskarmlivaniya nedonoshennyh detei / A.B. Dulenkov, O.V. Potapova, O.I. Mileva, V.P. Geras'kina // Praktika pediatria. — 2008. — № 1. — S.38—40.
3. Ryumina I.I. Osobennosti vskarmlivaniya nedonoshennyh detei / I.I. Ryumina, M.M. Yakovleva // Russkii medicinskii zhurnal. — 2011. — № 3. — S.146—149.
4. Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by ESPGHAN Committee on nutrition / P.J. Aggett, C. Agostini, I. Axelsson [et al.] // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 42. — P.596—603.
5. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants / M.B. Belfort, S.L. Rifas Shiman, T. Sullivan [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 128. — P.899—906.
6. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days / B.T. Bloom, J. Mulligan, C. Arnold [et al.] // Pediatrics. — 2003. — Vol. 112. — P.8—14.
7. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R.J. Cooke, A. Lucas, M. Makrides, E.E. Ziegler eds. // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser Pediatr Program. — 2010. — Vol. 65. — P.85—98.
8. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? / A.M. Dusick, B.B. Poindexter, R.A. Ehrencranz [et al.] // Semin perinatol. — 2003. — Vol. 27. — P.302—310.
9. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low

- birth weight infants / R.A. Ehrenkranz, A.M. Dusick, B.R. Vohr [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 117. — P.1253—1261.
10. *Embleton, N.E.* Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? / N.E. Embleton, N. Pang, R.J. Cooke // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 107. — P.270—273.
 11. *Franz, A.R.* Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support / A.R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P.101—109.
 12. Improved Growth and Decreased Morbidities in < 1000 g Neonates After Early Management Changes / C.A. Geary, R.A. Fonseca, M.A. Cascev, M.H. Malloy // *J. Perinatol.* — 2008. — Vol. 28, № 5. — P.347—353.
 13. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutritional survey / D.M. Hans, M. Pylipow, J.D. Long [et al.] // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123 (1). — P.51—57.
 14. *Hintz, S.R.* Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis / S.R. Hintz, D.E. Kendrick, B.J. Stoll // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P.696—703.
 15. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population / G.C. Powers, R. Ramamurthy [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 122. — P.1258—1265.
 16. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh \leq 1250 grams / P.M. Sisk, C.A. Lovelady [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — P.1528—1533.
 17. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants / B.E. Stephens, R.V. Walden, R.A. Gargus [et al.] // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P.1337—1343.

© Э.Н. Ахмадеева, П.В. Панов, Л.Д. Панова, С.Н. Куликова, 2013

УДК 616.235-007.17-053.32

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗА У НЕДОНОШЕННЫХ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

ЭЛЬЗА НАБИАХМЕТОВНА АХМАДЕЕВА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа,
тел. 8-903-312-37-57, e-mail: pediatr@ufanet.ru

ПАВЕЛ ВЛАДИМИРОВИЧ ПАНОВ, аспирант кафедры госпитальной педиатрии
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа,
тел. 8-917-431-29-21, e-mail: panov_home@ufacom.ru

ЛЮДМИЛА ДМИТРИЕВНА ПАНОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа,
тел. 8-917-407-90-54, e-mail: panov_home@ufacom.ru

СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА КУЛИКОВА, врач-лаборант Республиканской детской клинической больницы,
Уфа, Башкортостан, Россия, тел. 8-904-735-83-98, e-mail: coollan@yandex.ru

Реферат. Статья посвящена анализу генов главного комплекса гистосовместимости и перинатального анамнеза у недоношенных с бронхолегочной дисплазией (БЛД) ($n = 108$) в сравнении с недоношенными пациентами аналогичного гестационного возраста, но без формирования БЛД ($n=367$). Установлены наиболее значимые материнские (бронхиальная астма, алкоголизм, табакокурение, хориоамнионит) и неонатальные (ИВЛ более 6 сут, оксигенотерапия с высокой концентрацией кислорода, обширные внутрижелудочковые кровоизлияния, открытый артериальный проток, мужской пол младенца) факторы риска формирования БЛД у младенцев с гестационным возрастом менее 32 нед, а также положительная ассоциация с определенными группами аллелей A, B, DRB1 локусов HLA-региона, что свидетельствует о вероятном влиянии генов главного комплекса гистосовместимости на формирование БЛД.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, гены главного комплекса гистосовместимости.

THE CHARACTERISTIC OF GENES OF THE MAIN HISTOLOGICAL COMPATIBILITY COMPLEX AND PERYNATAL ANAMNESIS AT PREMATURE INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

ELZA N. AKHMADEEVA, PAVEL V. PANOV, LUDMILA D. PANOVA, SVETLANA N. KULIKOVA

Abstract. The present article is devoted to the analysis of perinatal anamnesis and genes of the main histological compatibility complex in bronchopulmonary dysplasia (BPD) development in premature infants with very low body weight at birth ($n=108$) in comparison with premature infants of like gestational age, but without BPD development ($n=367$). The most significant maternal (bronchial asthma, alcoholism, tobacco smoking, horioamnionitis) and neonatal (APV more than 6 days, therapy with high concentration of oxygen, extensive hemorrhages in a brain, an open arterial channel, a male of the baby) risk factors for BPD development as well as positive association with certain groups of A, B, DRB1 alleles of HLA-region loci have been determined in infants with gestational age less than 32 weeks. This confirms the possibility of the main histological compatibility complex genes impact on BPD development.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, genes of the main histological compatibility complex.

Введение. По мере увеличения выживаемости младенцев, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), все большее влияние на прогноз их здоровья, а в ряде случаев — и жизни, стало оказывать такое хроническое заболевание легких детей грудного и раннего возраста, как бронхолегочная дисплазия (БЛД). БЛД может иметь различные исходы: от клинического выздоровления до развития тяжелых полиорганных осложнений с высокой летальностью (11—36%) на первом году жизни [7, 8, 11, 12, 18]. Инвалидизация пациентов, высокая стоимость медицинского обеспечения придает проблеме БЛД не только большую медицинскую, но и социальную значимость [1, 6].

Впервые БЛД была описана в 1967 г. W.H. Northway [17]. Диагностические и классификационные критерии БЛД неоднократно менялись и получили свое современное отражение на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания [3]. По данным зарубежных авторов, частота БЛД у недоношенных с гестационным возрастом менее 32 нед колеблется от 29 до 39%, а у детей с ЭНМТ повышается до 67% [12, 19]. Отечественные показатели значительно ниже, что, возможно, свидетельствует о гиподиагностике этих состояний в нашей стране [7].

Проблема БЛД является достаточно новой и малоизученной, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, лечении и профилактике БЛД. Одна из проблем БЛД — недооценка факторов риска формирования данной патологии, вследствие чего запаздывает превентивная терапия. Так, недостаточно изучены иммуногенетические механизмы, определяющие формирование БЛД, влияющие на тяжесть течения и исход заболевания. Имеются данные о том, что антенатальное повреждение легких может являться фактором риска формирования ХОБЛ у взрослых [13]. Есть данные о наследственной предрасположенности к БЛД [5, 15, 16]. Ряд авторов считают БЛД многофакторным заболеванием с преимущественно генетическим влиянием, изучаются гены с мультифакториальными функциями [2].

Таким образом, исследование наследственной компоненты данного заболевания находится в самом начале пути. Перспективным направлением в области индивидуального прогнозирования риска формирования БЛД является определение маркеров заболевания, которыми, в частности, могут быть фенотипические проявления главного комплекса гистосовместимости [4, 10]. Главный комплекс гистосовместимости представляет собой набор генов, кодирующий определенные белки (антигены), находящиеся на мембранах практически всех клеток организма, у человека; он получил название HLA (Human Leukocyte Antigens). Гены системы HLA располагаются на коротком плече 6-й хромосомы и подразделяются на 3 основных класса. К 1-му классу относятся локусы A, B, C (трансмембранные гликопротеины) и их серологически определяемые антигены. Антигены 1-го класса содержатся на всех ядродержащих клетках, за исключением ранних эмбриональных и злокачественных, и обеспечивают взаимодействие между этими клетками. Они широко представлены на лимфоцитах, клетках эпителия, эндотелия и выступают в качестве рецепторов для чужеродных антигенов. Агент распознается Т-клеткой как чужеродный только после того, как образует комплекс с собственным антигеном [3].

В этой связи изучение роли факторов риска, иммуногенетических аспектов формирования БЛД является приоритетным, представляет научный и практический интерес [9, 14].

Цель исследования — оценка влияния генов главного комплекса гистосовместимости и перинатальных факторов на формирование БЛД для поиска современных методов профилактики, персонализированной терапии и снижения тяжести поражения легких.

Материал и методы. Проведено ретроспективное и проспективное исследование 525 глубоко недоношенных новорожденных, находившихся на лечении в неонатальном центре РДКБ (г. Уфа) в 2006—2012 гг. Из обследованных детей 119 младенцев были с ЭНМТ, 406 — с ОНМТ. Основную группу (группу наблюдения) составили дети с БЛД ($n=108$). Группа сравнения была сформирована из недоношенных младенцев аналогичного гестационного возраста, но без формирования БЛД ($n=367$).

Критерии включения: в основную группу исследования: срок гестации менее 32 нед, возраст старше 1 мес, наличие БЛД, согласие родителей.

Критерии исключения: срок гестации более 32 нед, возраст младше 1 мес, независимость от кислорода в возрасте 28 сут жизни, отсутствие клинических признаков БЛД, несогласие родителей. Диагнозы БЛД и ее формы устанавливались в соответствии с новой отечественной рабочей классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей 2008 г. [3].

Критерии диагностики БЛД включали в себя клинические и рентгенологические признаки. Используемые клинические критерии: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continuous positive airway pressure — NCPAP), кислородозависимость в возрасте 28 дней и старше для поддержания уровня насыщения крови кислородом $SpO_2 \geq 90\%$ (терапия кислородом более 21% концентрации), дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром [6, 8, 16, 20]. Используемые рентгенологические критерии: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, лентообразные уплотнения, фиброз (рис. 1).

Оценка тяжести БЛД проводилась в соответствии с анамнестическими, клиническими и рентгенологическими критериями тяжести заболевания с уточнением состояния кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста (у детей с гестационным возрастом менее 32 нед) [3].

Проведен анализ материнского анамнеза (медико-социальный статус семьи, экстрагенитальные и гинекологические заболевания у матери, течение беременности и родов), особенностей неонатального периода, респираторной и нутритивной поддержки, лабораторных данных, результатов лучевой диагностики.

В работе были использованы общепринятые клиничко-лабораторные методы исследования (общий клинический и биохимический анализы крови, исследование газов крови, КОС, транскутанное мониторирование SpO_2 , рентгенография органов грудной клетки, бактериологическое исследование микрофлоры различных локусов и плаценты), по показаниям — специальные (компьютерная томография; см. рис. 1) и дополнительные методы исследования (нейросонография, электрокардиография, эхокардиография, офталь-

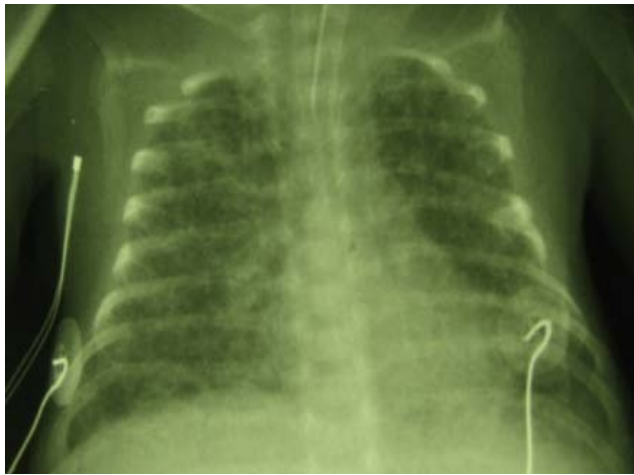


Рис. 1. Лучевые методы диагностики БЛД: слева — рентгенография органов грудной клетки; справа — компьютерная томография легких больного младенца с БЛД

москопия, определение у матерей и новорожденных антител к ряду TORCH-инфекций иммуноферментным методом, ПЦР; определение иммуноглобулинов классов А, М, G; комплиментарной активности крови, хемилюминесценции крови).

Изучено распределения генов HLA-региона первого (HLA-локусов А, В) и второго класса. Из второго класса изучены локусы DR, гены которых имеют ограниченную экспрессию, представлены только на В-лимфоцитах, макрофагах, активированных Т-лимфоцитах и осуществляют взаимодействие иммунокомпетентных клеток при развитии иммунного ответа.

Проводилось серологическое типирование HLA-локусов А, В (комплиментзависимый микролимфоцитотоксический тест по методу Терасаки с использованием гистотипирующих сывороток фирм «ГИСАНС», Санкт-Петербург); HLA-ДНК — типирование для локуса DRB1 (метод ПЦР с сиквенс-специфическими праймерами PSR-SSP фирмы «Protrans», Германия, используя амплификатор «GENIUS 500310»).

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows XP с использованием программы STATISTICA 6.0. Наличие или отсутствие ассоциации с HLA-локусами оценивалось по величине относительного риска (Relative Risk — RR) по методу Woolf. Значение RR не менее 2,0 учитывалась как положительная ассоциация. Вычислялся также показатель отношения шансов OR (Oddis Retio). Статистическая достоверность определялась по точному двустороннему критерию Фишера.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на увеличение доли маловесных детей, получивших лечение в неонатальном центре, с 14,7% в 2006 г. до 20,5% в 2011 г. и 29,2% в 2012 г., частота формирования БЛД у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 нед, находившихся на ИВЛ или получивших другую респираторную терапию в неонатальном периоде, снизилась с 31% в 2006 г. до 21,4% в 2011 г. и до 14,3% в 2012 г., что объясняется изменением критериев диагностики БЛД, улучшением методов респираторной поддержки и неонатального ухода (рис. 2). Подавляющее большинство больных БЛД (более 60%) приходилось на детей с ЭНМТ.

Сравнительный анализ анамнеза детей исследуемой группы и группы сравнения показал, что развитие тяжелых респираторных расстройств у недоношенных новорожденных с последующим формированием БЛД происходило под влиянием различных неблагоприятных факторов. Так, в семьях основной группы значимо чаще встречались вредные привычки: курение матерей до, во время беременности и кормления грудью, злоупотребление алкоголем (25,5% против 9,6%; $\chi^2=16,03$; $p=0,0006$), бронхолегочные (27,6% против 10,2%; $\chi^2=18,2$; $p=0,0005$), аллергические заболевания (18,4% против 4,5%; $\chi^2=19,5$; $p=0,0005$), воспалительные заболевания почек (9,1% и 2,3%; $\chi^2=8,5$; $p=0,005$) и женской половой сферы с обострением во время беременности и развитием хориоамнионита (29,6% и 9,6%; $\chi^2=24,3$; $p=0,0005$). Отягощенный акушерский анамнез: аборт, выкидыши, мертворождения, невынашивание (50,1%

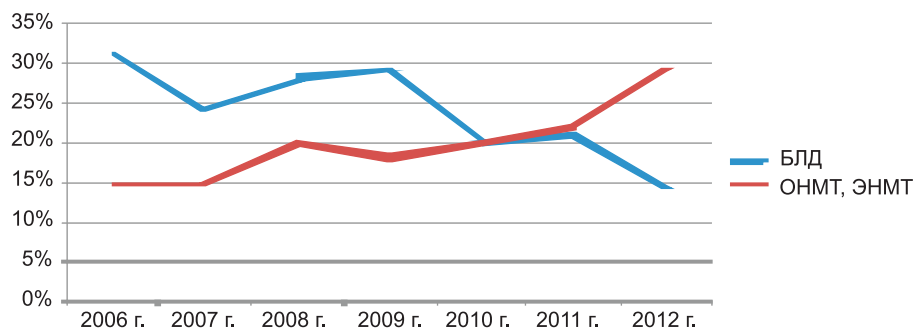


Рис. 2. Частота детей с ОНМТ, ЭНМТ и частота развития БЛД в Республиканском неонатальном центре в 2006—2012 гг.

и 23,9%; $\chi^2=24,1$; $p=0,0005$), неблагоприятное течение беременности: угроза прерывания, гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, аномальное положение плаценты и патология родов (отслойка плаценты, оперативное родоразрешение) встречались значительно чаще у матерей основной группы (43,9% и 16,6%; $\chi^2 = 31,5$; $p=0,0005$) (рис. 3).

Как известно, неблагоприятное течение ante- и интранатального периодов способствует задержке роста и дифференцировки легких и бронхов, нарушению формирования сурфактантной системы у плода и нарушению дыхания у новорожденного [14]. В основной группе 93,9% пациентов родились в асфиксии, причем каждый второй — в тяжелой степени ($p<0,05$).

Из соматической патологии в периоде новорожденности у обеих групп детей превалировал синдром дыхательных расстройств и врожденная пневмония, однако в основной группе достоверно чаще регистрировались тяжелые респираторные нарушения, в том числе болезнь гиалиновых мембран. В нашем исследовании были подтверждены ранее известные факторы риска развития БЛД: принадлежность к мужскому полу (71,4%), искусственная вентиляция легких более 6 сут (61,2% против 29,8%; $\chi^2=31,7$; $p=0,0005$) с подачей воздушно-кислородной смеси, содержащей от 60 до 90% кислорода. В среднем ИВЛ у детей с БЛД проводилась в течение 20 сут, в 1,5 раза чаще использовались высокие значения пикового давления на вдохе (более 25 см вод. ст.). В группе сравнения достаточно было применение газовой смеси с 35% кислородом через назальные канюли или в кислородной палатке.

Обращала на себя внимание высокая частота перинатального повреждения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также органов зрения у пациентов с БЛД, а также внутриутробного и нозокомиального инфицирования. Так, функционирующий

открытый артериальный проток (ОАП) встречался у 23,5% младенцев с БЛД, легочная гипертензия у 12,2%, ретинопатия недоношенных — у 48,1% детей основной группы. Церебральная ишемия имела место практически у всех маловесных детей, а перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — у одной трети детей основной группы, у них достоверно чаще диагностировались внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) III—IV степени.

В группе недоношенных младенцев с БЛД отмечено повышение частоты встречаемости HLA: специфичностей A28 (частота аллелей 0,0678 против 0,0127 в контрольной группе, OR=5,65; $\chi^2=5,65$; $p<0,05$) и B22 (частота аллелей 0,0508 против 0,0169 в контрольной группе, OR=3,1; $\chi^2=2,1$; $p<0,05$). Минимальными и достоверными среди значений относительного риска оказались B18 (частота аллелей 0,0169 против 0,0762 в контрольной группе, OR=0,209; $p=0,02$), B16 (частота аллелей 0,0694 против 0,0805 в контрольной группе, OR=0,197; $\chi^2=4,6$; $p=0,02$), DRB1*11 (частота аллелей 0,0423 против 0,1179 в контрольной группе, OR =0,33; $\chi^2=4,3$; $p=0,02$) (таблица). Несмотря на то что показатель OR для B21, DR9 и DR14 был более 2, при детальной статистической обработке с вычислением χ^2 и двустороннего критерия Фишера различия недостоверны.

Главный комплекс гистосовместимости является самой полиморфной генетической структурой в геноме. Учет ассоциации БЛД с определенными HLA-антигенами можно использовать для более раннего начала превентивных мероприятий с целью снижения тяжести патологии и улучшения исходов заболевания. Поскольку гены HLA-DR являются генами иммунного ответа, полученные результаты позволяют индивидуализировать терапию конкретному ребенку с риском развития БЛД. Однако необходимо учитывать, что

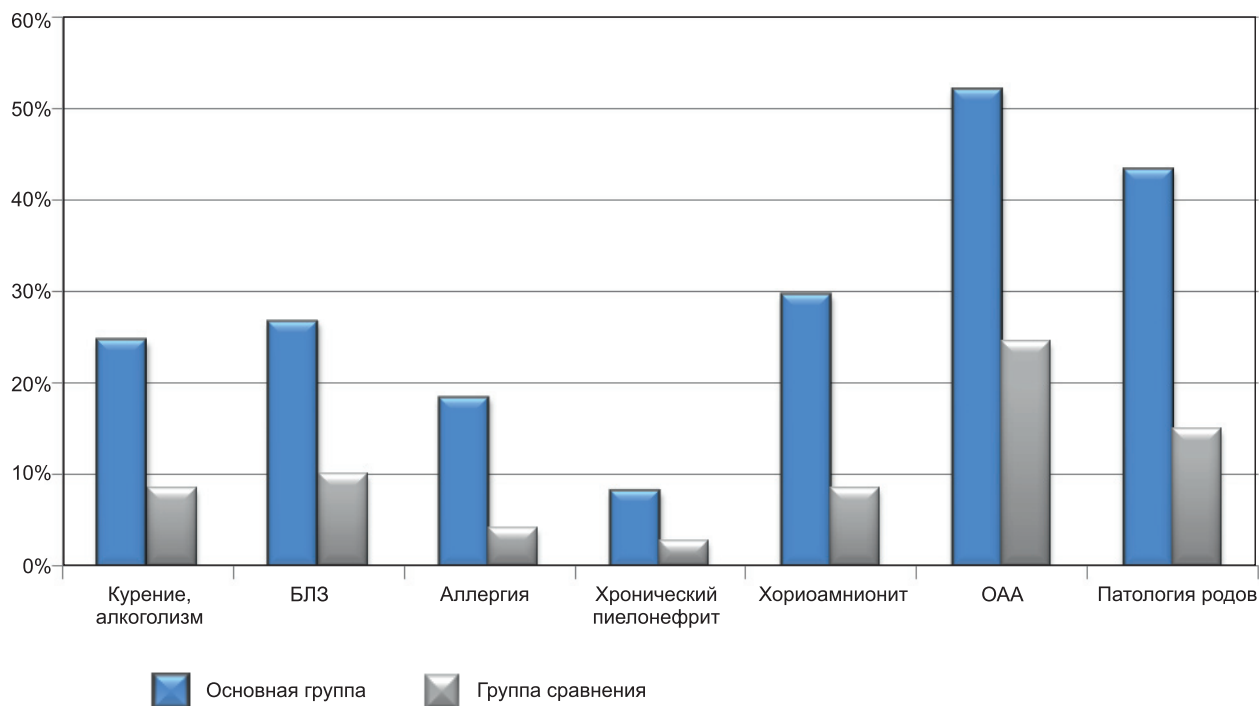


Рис. 3. Материнские факторы риска БЛД* у глубоконедоношенных детей

Примечание: *достоверность различий $p<0,05$; БЛЗ — бронхолегочные заболевания; ОАА — отягощенный акушерский анамнез.

Частота аллелей, выявленных у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией

Аллель	F1	F2	OR	Аллель	F1	F2	OR
A1	0,127119	0,127118	1,0	B21	0,050847	0,021186	3,1
A2	0,254237	0,33898	0,66	B22*	0,050847	0,016949	3,1
A3	0,101695	0,114406	0,88	B35	0,118644	0,09322	1,3
A9	0,220339	0,144067	1,68	B40	0,09322	0,059322	1,6
A10	0,025424	0,042372	0,58	B41	0,033898	0,016949	2,0
A11	0,042373	0,080508	0,51	B27	0,067797	0,067797	1,0
A19	0,161017	0,131355	1,27	DR1	0,118644	0,160377	0,70
A28*	0,067797	0,012711	5,65	DR4	0,076271	0,108491	0,68
A25	0,016949	0,029661	0,56	DR7	0,177966	0,122642	1,55
A26	0,008475	0,012711	0,66	DR8	0,025424	0,023585	1,08
B5	0,050847	0,085106	0,57	DR9	0,033898	0,009434	3,68
B7	0,144068	0,101695	1,49	DR10	0,025424	0,018868	1,351
B8	0,09322	0,080508	1,17	DR11*	0,042373	0,117925	0,33
B12	0,076271	0,084746	0,89	DR12	0,033898	0,051887	0,64
B13	0,067797	0,076271	0,88	DR13	0,135593	0,108491	1,28
B14	0,033898	0,029787	1,15	DR14	0,042373	0,018868	2,3
B15	0,042373	0,038136	1,12	DR15	0,101695	0,132075	0,74
B16*	0,016949	0,080508	0,196	DR16	0,025424	0,028302	0,9
B17	0,042373	0,055085	0,75	DR3	0,161017	0,099057	1,74
B18*	0,016949	0,076271	0,209				

Примечание: F1 — частота антигенов в основной группе; F2 — частота антигенов в контрольной группе; OR — отношение шансов; различия достоверны при $p < 0,05$.

популяция, где проводилось исследование, не является однородной. В настоящее время не обнаружено абсолютной ассоциации, которая означала бы, что каждый ребенок, в фенотипе которого присутствует ассоциированный с заболеванием HLA-антиген, является потенциально больным.

Выводы:

1. У маловесных младенцев высока частота (от 20 до 30%) формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) с некоторой тенденцией к снижению, что обусловлено изменением критериев диагностики, совершенствованием методов респираторной поддержки и гуманизацией неонатального ухода.

2. Наиболее значимыми материнскими факторами риска формирования БЛД у детей с гестационным возрастом менее 32 нед являются отягощенный анамнез по бронхиальной астме, алкоголизму, табакокурению, а также отягощенный акушерский анамнез и хориоамнионит.

3. Неонатальные факторы риска развития БЛД: ИВЛ более 6 сут, оксигенотерапия с высокой концентрацией кислорода, обширные внутрижелудочковые кровоизлияния, открытый артериальный проток (ОАП), мужской пол младенца.

4. Установлена положительная ассоциация между развитием бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев и определенными группами аллелей A (A28), B (B22) локусов, а также отрицательная с антигенами B16, B18, DRB1*11 локусов HLA-региона, что свидетельствует о вероятном влиянии генов главного комплекса гистосовместимости на формирование бронхолегочной дисплазии.

Полученные сведения об особенностях HLA-фенотипа позволяют использовать их в формировании групп риска по развитию БЛД, проведении превентивных мероприятий, персонализировать терапию и прогнозировать течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолегочная дисплазия: метод. рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. — М.: РГМУ, 2010. — 56 с.
2. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
3. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волкова [и др.] // Доктор Руч. — 2009. — № 1. — С.7—13.
4. Диагностическое HLA-типирование в педиатрической практике / Л.Р. Кальметьева, Р.З. Ахметшин, Г.У. Макарова [и др.]. — М.: Омега-Л. — 100 с.
5. Козарезов, С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / С.Н. Козарезов. — Минск, 2010. — 20 с.
6. Бронхолегочная дисплазия: науч.-практ. программа. — М.: Оригинал-макет, 2012. — 88 с.
7. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: руководство для практикующих врачей / Д.Ю. Овсянников; под ред. Л.Г. Кузьменко. — М.: МДВ, 2010. — 152 с.
8. Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, Н.А. Комлева, Т.Б. Оболадзе [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — № 3. — С.12—20.
9. Панов, П.В. Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей / П.В. Панов, Э.Н. Ахмадеева, Д.Э. Байков, Л.Д. Панова // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания; под ред. акад. А.Г. Чучалина. — М.: Дизайн Пресс, 2011. — С.120—121.
10. Хаитов, Р.М. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев // Иммунология. — 2001. — № 3. — С.4—12.
11. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J. Allen, R. Zwerdling, R. Ehrenkranz [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P.356—396.
12. Bancalary, E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalary,

- N. Claire, I.R.S. Sosenko // Semin. Neonatol. — 2003. — Vol. 8. — P.63—71.
13. *Bush, A.* COPD: a pediatric disease / A. Bush // COPD: Journal of chronic obstructive pulmonary disease. — 2008. — № 2. — P.53—67.
 14. *Berger, T.* Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia / T. Berger // Biol. Neonate. — 2004. — Vol. 86. — P.124.
 15. *Gerdes, J.S.* Bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease in FD Burg et al. Gellis and Ragans Current Pediatric Nherapy / J.S. Gerdes. — Philadelphia, 1999. — P.262—266.
 16. *Jobe, A.H.* Bronchopulmonary dysplasia/ A.H. Jobe, E. Bancalary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P.1723—1729.
 17. *Northway, W.H. Jr.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane discase Bronchopulmonary dysplasia / W.H. Jr. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter // N. Engl. J. Med. — 1967. — Vol. 276. — P.357—368.
 18. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia / E.J. Short, H.L. Kirchner, G.R. Asaad [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2007. — Vol. 161, № 11. — P.1082—1087.
 19. *Thomas, W.* Universitats — Kinderklinik Wurzberg. Bronchopulmonary dysplasia Fruehgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie / W. Thomas, C.O. Speer // Monatsschrift Kinderhelkd. — 2005. — Vol. 153. — P.211—219.
 20. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates / M. Walsh, Q. Yao, P. Gettner [et al.] // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P.1305—1311.

REFERENCES

1. Bronholegochnaya displaziya: metod. rekomendacii / pod red. N.N. Volodina. — M.: RGMU, 2010. — 56 s.
2. Genetika bronholegochnykh zabolevanii / pod red. V.P. Puzyreva, L.M. Ogorodovoi. — M.: Atmosfera, 2010. — 160 s.
3. Novaya rabochaya klassifikaciya bronholegochnykh zabolevanii u detei / N.A. Geppe, N.N. Rozinova, I.K. Volkova [i dr.] // Doktor Ru. — 2009. — № 1. — S.7—13.
4. Diagnosticheskoe HLA-tipirovanie v pediatricheskoi praktike / L.R. Kal'met'eva, R.Z. Ahmetshin, G.U. Makarova [i dr.]. — M.: Omega-L. — 100 s.
5. *Kozarezov, S.N.* Kliniko-patogeneticheskie aspekty bronholegochnoi displazii v stadii hronicheskoi bolezni: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. / S.N. Kozarezov. — Minsk, 2010. — 20 s.
6. Bronholegochnaya displaziya: nauch.-prakt. programma. — M.: Original-maket, 2012. — 88 s.
7. *Ovsyannikov, D.YU.* Sistema okazaniya medicinskoj pomoschi detyam, stradayuschim bronholegochnoi displaziei: rukovodstvo dlya praktikuyuschih vrachei / D.Yu. Ovsyannikov; pod red. L.G. Kuz'menko. — M.: MDV, 2010. — 152 s.
8. Sovremennye algoritmy diagnostiki bronholegochnoi displazii / D.Yu. Ovsyannikov, N.A. Komleva, T.B. Oboladze [i dr.] // Voprosy diagnostiki v pediatrii. — 2011. — № 3. — S.12—20.
9. *Panov, P.V.* Perinatal'nye faktory riska bronholegochnoi displazii u detei / P.V. Panov, E.N. Ahmadeeva, D.E. Baikov, L.D. Panova // Sbornik trudov XXI Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhaniya; pod red. akad. A.G. Chuchalina. — M.: Dizain Press, 2011. — S.120—121.
10. *Haitov, R.M.* Fiziologicheskaya rol' glavnogo kompleksa gistosovmestnosti cheloveka / R.M. Haitov, L.P. Alekseev // Immunologiya. — 2001. — № 3. — S.4—12.
11. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J. Allen, R. Zwerdling, R. Ehrenkranz [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — R.356—396.
12. *Bancalary, E.* Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalary, N. Claire, I.R.S. Sosenko // Semin. Neonatol. — 2003. — Vol. 8. — R.63—71.
13. *Bush, A.* COPD: a pediatric disease / A. Bush // COPD: Journal of chronic obstructive pulmonary disease. — 2008. — № 2. — P.53—67.
14. *Berger, T.* Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia / T. Berger // Biol. Neonate. — 2004. — Vol. 86. — R.124.
15. *Gerdes, J.S.* Bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease in FD Burg et al. Gellis and Ragans Current Pediatric Nherapy / J.S. Gerdes. — Philadelphia, 1999. — P.262—266.
16. *Jobe, A.H.* Bronchopulmonary dysplasia/ A.H. Jobe, E. Bancalary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — R.1723—1729.
17. *Northway, W.H. Jr.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane discase Bronchopulmonary dysplasia / W.H. Jr. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter // N. Engl. J. Med. — 1967. — Vol. 276. — P.357—368.
18. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia / E.J. Short, H.L. Kirchner, G.R. Asaad [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2007. — Vol. 161, № 11. — R.1082—1087.
19. *Thomas, W.* Universitats — Kinderklinik Wurzberg. Bronchopulmonary dysplasia Fruehgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie / W. Thomas, C.O. Speer // Monatsschrift Kinderhelkd. — 2005. — Vol. 153. — R.211—219.
20. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates / M. Walsh, Q. Yao, P. Gettner [et al.] // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — R.1305—1311.

© В.В. Ветров, Д.О. Иванов, 2013

УДК 618.333

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ В Н-СКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2012 ГОД

ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ ВЕТРОВ, докт. мед. наук, ст. научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии беременности и родов Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: vetrovplasma@mail.ru

ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: doivanov@yandex.ru

Реферат. В статье приведен анализ первичной документации по 53 случаям перинатальной смертности в Н-ском регионе за 2012 г. Выявлены ошибки в ведении беременных как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах, особенно в учреждениях родовспоможения первого уровня. Непредотвратимые, условно предотвратимые и безусловно предотвратимые потери плодов были соответственно в 18,1, 49,1 и 32,7% случаях. Приведены клинические примеры.

Ключевые слова: перинатальная смертность, беременность.

THE EXPERT ANALYSIS OF PERINATAL MORTALITY IN N-SKY REGION BY THE YEAR 2012

VLADIMIR V. VETROV, DMITRY O. IVANOV

Abstract. In article the analysis of first documentation 53 cases perinatal mortality in N-sky region are proved. The mistakes in leading of pregnant women by ambulation and hospitalization of stages are revealed, especially in establishments of the first level. The insuperable, conditional insuperable and certainly insuperable of fetus the death were accordingly in 18,1, 49,1 and 32,7% of cases. The clinical examples are implemented.

Key words: perinatal mortality, pregnancy.

Актуальность проблемы. Перинатальный период начинается с 22-й полной недели (154 дня) внутриутробной жизни плода (в этот срок в норме масса плода составляет 500 г) и заканчивается спустя 7 полных дней после родов. Показатель перинатальной смертности (ПС) включает в себя мертворождаемость (гибель детей антенатально и интранатально соответственно до развития родовой деятельности и в родах) и раннюю неонатальную смертность (наступление смерти в течение 168 ч после рождения). Наиболее высокий показатель ПС (300—500 на 1000 родившихся) отмечается у детей с массой тела до 1500 г. У доношенных до срока детей он на два порядка меньше, составляя 3—7 на 1000 [1—4]. В целом показатель ПС комплексно отражает состояние службы родовспоможения и работу неонатологов.

Целью исследования было проведение экспертного анализа случаев ПС за 2012 г. в Н-ской области по причине того, что данный показатель с 8,5/1000 в 2011 г. возрос до 11,7/1000, т.е. на 37,6%.

Материал и методы. В 2012 г. в регионе была проведена реорганизация штатной структуры родовспомогательной службы, и на 154 000 женщин фертильного возраста было развернуто 314 акушерских коек: в шести центральных районных больницах первого уровня — 65 коек (20,7% от общего количества), в двух межрайонных больницах второго уровня — 94 койки (29,9% от общего количества), в перинатальном центре столицы области (третий уровень) — 155 коек (49,4%). В целом основные показатели родовспомогательной службы (постановка беременных на учет, процент преждевременных родов и др.) соответствуют или даже лучше, чем в среднем по РФ. Так, например, в 2012 г. в Н-ской области не было случаев материнской смертности.

Как и во многих других областях РФ, в Н-ском регионе имеется нехватка врачей-акушеров-гинекологов: при наличии 225,5 ставок акушеров-гинекологов работали 104 врача, которые занимали 171 ставку. Коэффициент совместительства врачебных должностей составил 1,6.

Число родов в области за 2011 г. было 6856, а в 2012 г. несколько увеличилось и составило 7101. Проанализировано 53 истории родов, индивидуальных карт беременных, историй новорожденных.

Результаты и их обсуждение. В возрасте 16—19 лет было 5 (9,4%) женщин, в 20—29 лет — 26 (49,0%), в 30—39 лет — 22 (41,5%). Одна (1,9%) женщина была приезжей, остальные были жительницами местных городских поселений (34 женщины; 64,2%), или сельской местности (18; 34,0%).

Не работали 26 (49,0%) из 53 женщин, остальные женщины были заняты малоквалифицированной работой (разнорабочие, уборщицы и пр.; 12 чело-

век — 22,6%), две женщины (3,8%) были студентками. Первобеременных было 11 (20,8%) из 53, остальные 42 (79,2%) женщины — повторнбеременные (табл. 1). Роды в анамнезе были у 39 (92,9%) из 42 повторнбеременных женщин, медицинские аборт — у 18 (42,9%), самопроизвольные выкидыши — у 8 (19,0%), трубная беременность — у 2 (4,8%). Среди 39 ранее рожавших женщин, более трех родов было у 8 из них (20,5%), операции кесарева сечения были у 7 (17,9%), преждевременные роды — у 4 (10,2%), с мертворождением — у 1 (2,5%).

Таблица 1

Фертильность у повторнбеременных женщин

Чем закончилась беременность	Повторнбеременные пациентки (n=42)
Медицинские аборт (от 1 до 4)	18 (42,9%)
Самопроизвольные выкидыши (1—3)	8 (19,0%)
Трубная беременность	2 (4,8%)
Роды в том числе:	39 (92,9%)
3—5 родов	8 (20,5%)
Преждевременные роды	4 (10,2%)
Кесарево сечение	7 (16,7%)
Мертворождение	1 (2,4%)

Анализ показал, что у пациенток часто встречались неблагоприятные факторы в анамнезе. Соматические болезни (почек, сердечно-сосудистые, органов дыхания и пр.) отмечались у 25 (47,2%) женщин, гинекологические болезни (чаще воспалительного характера) — у 13 (24,5%). Реже были выявлены вредные привычки, сифилис (табл. 2). 20 (37,7%) из 53 женщин или вообще не состояли (10 человек; 19,0%) на учете в женской консультации, или встали на учет позднее 20 нед.

Таблица 2

Данные по соматической, гинекологической заболеваемости, вредным привычкам в анамнезе

Показатель	Пациентки (n=53)
Соматические болезни	25 (47,2%)
Гинекологические болезни	13 (24,5%)
Курение	6 (11,3%)
Алкоголизм	4 (7,5%)
Сифилис	1 (1,9%)

Осложнения при настоящей беременности были зарегистрированы у 34 (64,2%) из 53 женщин, все они лечились в дневном или акушерском стационарах от одного до трех раз.

У пяти из 53 (9,4%) женщин была двойня. Были ли среди них женщины после ЭКО в историях не указано. Среди осложнений настоящей беременности наиболее часто отмечались инфекции (у 24; 45,3% женщин, чаще урогенитального тракта), у каждой четвертой (14 женщин; 26,4%) была преэклампсия [в том числе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — у 7, или у каждой второй], угроза выкидыша, анемия, у каждой девятой — задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР; табл. 3). Причем в клинических диагнозах и заключениях вскрытий плодов ЗВУР не упоминалась ни разу, и эта патология была выявлена при сопоставлении сроков беременности и ростовесовых показателей.

Таблица 3

Осложнения при настоящей беременности

Осложнение	Пациентки (n=53)
Проявления гестоза, в т.ч., преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	14 (26,4%) 7 (13,2%)
Угроза выкидыша (лечение от 1 до 3 раз)	14 (26,4%)
Анемия	13 (24,5%)
Инфекции	23 (44,2%)
ЗВУР	9 (16,7%)
Много-, маловодие	6 (11,3%)

Из 7 женщин с ПОНРП, 4 пациентки вообще не наблюдались в женской консультации, или были поставлены на учет в 19 нед беременности и позднее. Сроки беременности на момент потери плода представлены в табл. 4.

Таблица 4

Сроки беременности при перинатальной смертности

Срок беременности, нед	Женщины (n=53)
22—27	15 (28,3%)
28—37	21 (39,5%)
38—41	17 (32,1%)
Итого	53 (100%)

Беременность прервалась в сроки 22—27 нед в пятнадцати (28,3%) наблюдениях, во всех случаях закончилась мертворождением (антенатальная гибель плода — 13, интранатальная гибель — 2). Из них в одном случае одинокая женщина практически не наблюдалась, роды протекали с явлениями хориоамнионита; можно предполагать криминальное вмешательство как причину родов. У двух женщин было прерывание беременности по медицинским показаниям (ВГР, несовместимые с жизнью). У остальных, судя по анамнезу (искусственные и самопроизвольные аборты, преждевременные роды с инструментальным обследованием полости матки) и клинике (двойня — у двух, родовое излитие околоплодных вод), можно думать о недиагностированной истмико-цервикальной недостаточности. Из 58 родившихся детей (5 двоен) трое из двоен остались живы, а в остальных 55 случаях, соответственно 43 (78,2%), 7 (13,0%) и 5 (9,3%) детей погибли анте-,

интра и постнатально. То есть по анализируемым случаям чаще встречались антенатальные потери и в целом мертворождаемость (90,9%) от общего числа всех случаев перинатальной смертности (табл. 5).

Таблица 5

Перинатальная смертность

Смертность	Общее количество погибших детей (n=55)
Антенатальная	43 (78,2%)
Интранатальная	7 (12,7%)
Постнатальная	5 (9,1%)
Всего	55 (100%)

Следует отметить, что в области за 2012 г. показатели мертворождаемости и постнатальной (ранней неонатальной) смертности составили соответственно 8,4/1000 и 3,3/1000, что в процентном соотношении от показателя ПС (11,7/1000) составило 71,8% и 28,2%.

Показатель мертворождаемости в Н-ской области существенно хуже, чем в развитых странах. Так, по данным Европейской ассоциации пренатальной медицины, в 2008 г. общий показатель мертворождаемости составил в Германии 2,9/1000, а у родившихся в сроки 22—27 нед беременности — 1,1/1000 (37,9%), в Англии — соответственно 3,8/1000 и 1,3/1000 (34,2%), в Финляндии 4,1/1000 и 1,7/1000 (41,5%), во Франции — 4,9/1000 и 1,9/1000 (38,8%) [5]. То есть даже в развитых европейских странах с хорошо развитой помощью беременным и детям доля глубоконедоношенных среди мертворожденных детей составляет 34,2—41,5%. В целом в структуре ПС процент доношенных детей составляет не более 20% от общего числа погибших [5].

Выше мы отмечали, что в анализируемых историях Н-ской области доля погибших детей в сроки 22—27 нед беременности составила 28,3% (все — мертворожденные), в 38—41 нед — 32,1% (см. табл. 4). В первом случае это, возможно, связано с недоучетом всех случаев гибели детей в эти сроки беременности. Во втором случае, так же как и преобладание в структуре ПС мертворождений (90,1%), свидетельствует о больших упущениях в качестве диспансеризации беременных женщин как на амбулаторном, так на стационарном этапах [6—8].

Поскольку лишь в 31 истории родов из 53 (58,7%) были представлены результаты патолого-анатомического исследования плода (исследование плаценты у 40), истинные причины гибели детей в ряде случаев были не совсем ясны.

По данным представленной документации, непредотвратимые потери глубоконедоношенных детей (все, родившиеся в сроке гестации 22—29 нед) были у 10 из 55 (18,1%; две двойни) женщин, т.е., лишь в каждом шестом случае (табл. 6). В большинстве случаев (8 человек) это были случаи тяжелой фетоплацентарной недостаточности на фоне поражения инфекцией плода и плаценты (в одном случае — в сочетании с ВГР). Еще в двух случаях — при прерывании беременности при врожденных пороках развития (ВГР) плода, несовместимых с жизнью.

Таблица 6

Перинатальные потери детей

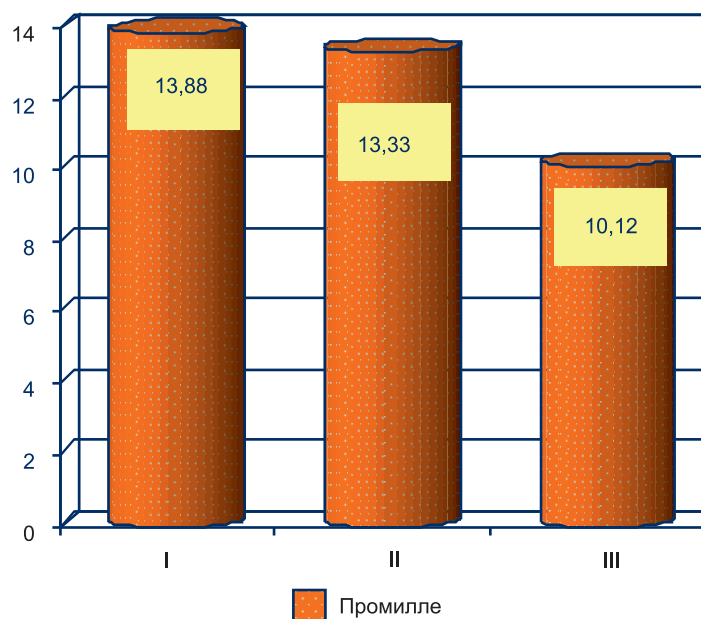
Виды потерь детей	Количество детей (n=55)
Непредотвратимые В том числе: ВПР, несовместимые с жизнью Тяжелая инфекция плода и плаценты	10 (18,1%) 2 8
Условно предотвратимые	27 (49,1%)
Безусловно предотвратимые	18 (32,7%)
Итого	55 (100,0%)

В целом анализ показал, что к условно предотвратимым (49,1%) потерям детей можно отнести случаи перинатальной смертности у женщин с различной (чаще инфекционного характера) соматической, гинекологической патологией в анамнезе или при настоящей беременности, у которых не выявлено грубых замечаний по ведению беременности и родов.

К безусловно предотвратимым потерям (32,70%) отнесены случаи беременности, протекающей с хронической плацентарной недостаточностью на фоне гестоза, урогенитальных инфекций, анемии, но главное — с ошибками при ведении (отсутствие ведения — наблюдения) женщин во время беременности и родов.

При отдельном анализе работы родовспомогательных учреждений различного уровня показатель ПС был наилучшим на третьем уровне в областном перинатальном центре, а наихудшим — в учреждениях первого уровня (рисунки). Это свидетельствует о нарушении принципа маршрутизации беременных с необходимостью концентрации беременных из групп высокого риска в учреждениях, хорошо обеспеченных квалифицированным персоналом и оборудованием.

Как мы уже отмечали, средний показатель ПС в регионе за 2012 г. составил 11,7/1000. Значит, на первом и втором уровнях родовспоможения показатель ПС был соответственно на 17,9% и на 13,7% выше среднеобластного показателя, что и подтверждает нарушение принципа маршрутизации беременных.



Показатель ПС в учреждениях различного уровня

В качестве примера нарушений принципов диспансеризации женщин приводим клинические наблюдения.

Наблюдение 1. Пациентка А., 32 лет, в анамнезе нормальные роды, 3 медицинских аборта. При беременности лечили от вагинита, анемии. С 30-й нед были выявлены проявления преэклампсии, но госпитализировали пациентку лишь через неделю, при развитии схваток. При поступлении в стационар первого уровня плод был жив, отмечалась клиника частичной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты на фоне гестоза. При этом установленном диагнозе врачи решили наблюдать за женщиной и вести роды консервативно. Плод массой 1600 г погиб в родах. Заключений гистологического исследования последа, результатов вскрытия плода нет.

Наблюдение 2. Пациентка Ш., 39 лет, в анамнезе одни роды, медицинский аборт, пиелонефрит. Было диагностировано ягодичное предлежание плода, но в роддом беременную заблаговременно не госпитализировали. Роды наступили на 37-й нед, протекали стремительно. Родила плод (2450 г) до головки в машине скорой помощи, по дороге в больницу плод умер. В ЦРБ вместо перфорации последующей головки мертвому плоду оказывали пособие по Морисо—Левре, что способствовало травмированию промежности у женщины. Данных по исследованию плаценты и плода нет.

Наблюдение 3. Пациентка К., 33 лет, в анамнезе роды — одни, медицинский аборт — один. Наблюдалась активно, на 34-й нед обследована в Перинатальном центре Санкт-Петербурга, выявлен курабельный порок развития плода с рекомендацией родов в ПЦ. Однако в дальнейшем наблюдалась по месту жительства. Роды произошли на 37-й нед беременности в условиях ЦРБ, осложнились неправильным вставлением головки, гибелью плода (2800 г) в родах, плодоразрушающей операцией.

Результаты и их обсуждение. К факторам риска перинатальной смертности традиционно относят неблагоприятные данные соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, осложнения при беременности, в родах. Заметим, что именно они влияют на заболеваемость новорожденных [9—19]. Экспертный анализ медицинской документации подтвердил эти положения.

У 61,2% женщин в анамнезе были искусственные или самопроизвольные аборты, каждая пятая пациентка была многорожавшей женщиной, у каждой шестой было кесарево сечение при предыдущих родах. Соматические и гинекологические болезни ранее отмечались соответственно у каждой второй и каждой четвертой женщины. У 34 (64,2%) из 53 женщин были осложнения при настоящей беременности, каждая пятая пациентка страдала курением или алкоголизмом.

Не меньшее значение при ПС имеет и качество работы акушеров-гинекологов, организация диспансеризации беременных. Так, 20 (37,7%) из 53 женщин или вообще не состояли (10 человек; 19,0%) на учете в консультации, или встали на учет позднее 20-й нед. Среди них были и пациентки с тяжелым осложнением гестоза (ПОНРП), которые не лечились и поступали в стационар в крайне тяжелом состоянии, с высоким риском материнской смертности.

На амбулаторном и стационарном этапах не диагностировались фетоплацентарная недостаточность и синдром ЗВУР плода, возникший при этом на фоне невыявленных (реже — выявленных, но недостаточно пролеченных) осложнений беременности (гестоз, анемия и др.), он был выявлен лишь при экспертном анализе документации.

Судя по документам, в регионе нет системы выявления и лечения больных беременных с истмикоцервикальной недостаточностью. Это приводит к рождению глубоконедоношенных плодов, погибающих чаще антенатально в сроки 22—27 нед беременности, что отмечено в каждом четвертом (28,3%) случае ПС. В целом преобладали антенатальные потери детей (78,2%), а доношенные дети погибали в каждом третьем случае (32,1%), и это также свидетельствует о недостаточном качестве диспансеризации беременных.

Непредотвратимые потери были в лишь в каждом шестом случае (18,1%; две двойни). И только среди глубоконедоношенных детей, в основном (у 8 из 10 детей) при тяжелой фетоплацентарной недостаточности на фоне поражения инфекцией плода и плаценты (в одном случае — в сочетании с ВГР), реже (в двух случаях) — при прерывании беременности при врожденных пороках развития (ВГР) плода, несовместимых с жизнью.

Условно предотвратимые потери были в каждом втором случае (49,1%). К ним отнесены перинатально погибшие дети у наблюдавшихся женщин с различной (чаще инфекционного характера) соматической, гинекологической патологией в анамнезе или с осложнениями настоящей беременности.

В каждом третьем случае (32,7%) потери детей были безусловно предотвратимыми и зависели от ошибок при ведении (отсутствии ведения/наблюдения) женщин с различными осложнениями.

В целом наихудшие показатели ПС были обнаружены в учреждениях первого-второго уровней (соответственно на 18% и на 14% хуже среднеобластного показателя) и это свидетельствует о нарушении принципа маршрутизации беременных с необходимостью концентрации беременных из групп высокого риска в учреждениях, хорошо обеспеченных квалифицированным персоналом и оборудованием [20]. Представленные выше отдельные клинические наблюдения лишь подтверждают неблагоприятное состояние родовспомогательной службы в регионе в основном на первом-втором уровнях.

Выводы:

1. Диспансеризация беременных в регионе находится на недостаточном уровне (в каждом пятом случае при ПС было отсутствие наблюдения за женщинами, нет системы по выявлению беременных с истмикоцервикальной недостаточностью и пр.).

2. Нарушаются принципы маршрутизации беременных, когда женщины с тяжелой патологией (двойня, тяжелая преэклампсия и др.) готовятся к родам и рожают в условиях стационаров первого-второго уровней.

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

4. Патолого-анатомические диагнозы не всегда соответствуют клинике (наличие СЗРП, вариант гибели плода — антенатальный, интранатальный), в ряде случаев вообще нет данных по исследованию плаценты и плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gravett, G. Global report of preterm birth and stillbirth (2 of 7) 4 discovery science / G. Gravett, C.E. Rubens, T.M. Nunes // *Pregnancy and Childbirth*. — 2010. — Vol. 10, № 1. — P.52.
2. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22—27 нед / Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов, Т.К. Мавропуло, Ю.В. Петренко // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.14—17.
3. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков развития у новорожденных детей / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, О.О. Шемякина, А.Ю. Фот // *Вопросы практической педиатрии*. — 2012. — Т. 7, № 4. — С.60—64.
4. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию / Е.А. Курзина, О.Б. Жидкова, Ю.В. Петренко [и др.] // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2010. — Т. 1, № 1. — С.22—27.
5. Иванов, Д.О. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей / Д.О. Иванов, Г.М. Евтюков. — СПб.: Человек, 2009. — 612 с.
6. Бурдули, Г.М. Репродуктивные потери / Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. — М.: Триада-Х, 2007. — 188 с.
7. HELLP-синдром в акушерской практике / В.В. Ветров, Ю.С. Иванова, В.Е. Васильев, Д.О. Иванов // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2012. — Т. 3, № 2. — С.71—77.
8. Аутогемодонорство в акушерском стационаре / В.Е. Васильев, В.В. Ветров, Д.О. Иванов [и др.] // *Проблемы женского здоровья*. — 2012. — Т. 3, № 7. — С.50—55.
9. Вартанова, А.О. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом / А.О. Вартанова, А.П. Киришенок, А.А. Довлатян // *Акушерство и гинекология*. — 2006. — № 2. — С.8—11.
10. Ветров, В.В. Неосложненная преэклампсия / В.В. Ветров, В.А. Воинов, Д.О. Иванов. — СПб., 2011. — 168 с.
11. Urinary tract infection during pregnancy / J. Le, G.G. Briggs, A. VcKeown, G. Bustillo // *Ann. Pharmacother*. — 2005. — Vol. 39, № 5. — P.977.
12. Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2003. — № 5. — С.46—56.
13. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию / Е.А. Курзина, О.Б. Жидкова, Ю.В. Петренко [и др.] // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2010. — Т. 1, № 1. — С.22—27.
14. Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояния здоровья детей в школьном возрасте / Е.А. Курзина, Д.О. Иванов, О.Б. Жидкова, Ю.В. Петренко // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2013. — № 2. — С.38—44.
15. Особенности системы гемостаза у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина, Т.А. Федосеева // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2013. — № 2. — С.29—37.
16. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, О.О. Шемякина, А.Ю. Фот // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2012. — № 1. — С.61—68.
17. Курганский, А.В. Современный взгляд на проблему токолитической терапии в акушерстве / А.В. Курганский, Д.О. Иванов, А.Г. Савицкий // *Проблемы женского здоровья*. — 2012. — Т. 7, № 2. — С.43—48.
18. Ветров, В.В. Аферезные технологии в перинатологии (обзор литературы) / В.В. Ветров, В.А. Воинов, Д.О. Иванов // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.68—73.
19. Взаимосвязь между здоровьем матери и возникновением врожденной патологии у плода / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, О.О. Шемякина, Н.Н. Шабалова // *Российский иммунологический журнал*. — 2012. — Т. 6, № 2. — С.204.

20. Ветров, В.В. Анализ причин мертворождений в Н-ской области в 2012 году / В.В. Ветров, Д.О. Иванов // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. — 2013. — № 2 (19). — С.12—18.

REFERENCES

1. Gravett, G. Global report of preterm birth and stillbirth (2 of 7) 4 discovery science / G. Gravett, C.E. Rubens, T.M. Nunes // Pregnancy and Childbirth. — 2010. — Vol. 10, № 1. — P.52.
2. Zabolevaemost' i smertnost' novorozhdennyh, rodivshisya v sroke gestacii 22—27 ned / D.N. Surkov, D.O. Ivanov, T.K. Mavropulo, Yu.V. Petrenko // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.14—17.
3. Antenatal'nye faktory riska, privodyaschie k formirovaniyu vrozhdennyh porokov razvitiya u novorozhdennyh detei / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, O.O. SHemyakina, A.Yu. Fot // Voprosy prakticheskoi pediatrii. — 2012. — Т. 7, № 4. — С.60—64.
4. Prognozirovanie sostoyaniya zdorov'ya v katamneze u detei, perenessih tyazheluyu perinatal'nyu patologiyu / E.A. Kurzina, O.B. Zhidkova, Yu.V. Petrenko [i dr.] // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2010. — Т. 1, № 1. — С.22—27.
5. Ivanov, D.O. Intensivnaya terapiya i transportirovka novorozhdennyh detei / D.O. Ivanov, G.M. Evtyukov. — SPb.: CHelovek, 2009. — 612 s.
6. Burduli, G.M. Reprodukivnye poteri / G.M. Burduli, O.G. Frolova. — M.: Triada-H, 2007. — 188 s.
7. HELLP-sindrom v akusherskoi praktike / V.V. Vetrov, Yu.S. Ivanova, V.E. Vasil'ev, D.O. Ivanov // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2012. — Т. 3, № 2. — С.71—77.
8. Autogemodonorstvo v akusherskom stacionare / V.E. Vasil'ev, V.V. Vetrov, D.O. Ivanov [i dr.] // Problemy zhenskogo zdorov'ya. — 2012. — Т. 3, № 7. — С.50—55.
9. Vartanova, A.O. Osobennosti techeniya beremennosti, rodov i perinatal'nye ishody u pacientok s ostrym gestacionnym pielonefritom / A.O. Vartanova, A.P. Kiryushenkov, A.A. Dovlatyan // Akusherstvo i ginekologiya. — 2006. — № 2. — С.8—11.
10. Vetrov, V.V. Neoslozhnennaya preeklampsiya / V.V. Vetrov, V.A. Voinov, D.O. Ivanov. — Spb., 2011. — 168 s.
11. Urinary tract infection during pregnancy / J. Le, G.G. Briggs, A. Vckeown, G. Bustillo // Ann. Pharmacother. — 2005. — Vol. 39, № 5. — P.977.
12. Shabalov, N.P. Sepsis novorozhdennyh / N.P. Shabalov, D.O. Ivanov // Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. — 2003. — № 5. — С.46—56.
13. Prognozirovanie sostoyaniya zdorov'ya v katamneze u detei, perenessih tyazheluyu perinatal'nyu patologiyu / E.A. Kurzina, O.B. Zhidkova, Yu.V. Petrenko [i dr.] // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2010. — Т. 1, № 1. — С.22—27.
14. Svyaz' tyazhesti techeniya bolezni v perinatal'nom periode i sostoyaniya zdorov'ya detei v shkol'nom vozraste / E.A. Kurzina, D.O. Ivanov, O.B. Zhidkova, Yu.V. Petrenko // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2013. — № 2. — С.38—44.
15. Osobennosti sistemy gemostaza u detei, perenessih tyazheluyu perinatal'nyu patologiyu / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, E.A. Kurzina, T.A. Fedoseeva // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2013. — № 2. — С.29—37.
16. Analiz antenatal'nyh faktorov riska formirovaniya vrozhdennyh porokov vnutrennih organov u detei / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, O.O. Shemyakina, A.Yu. Fot // Byulleten' Federal'nogo Centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2012. — № 1. — С.61—68.
17. Kurganskii, A.V. Sovremenniy vzglyad na problemu tokolicheskoi terapii v akusherstve / A.V. Kurganskii, D.O. Ivanov, A.G. Savickii // Problemy zhenskogo zdorov'ya. — 2012. — Т. 7, № 2. — С.43—48.
18. Vetrov, V.V. Afereznye tehnologii v perinatologii (obzor literatury) / V.V. Vetrov, V.A. Voinov, D.O. Ivanov // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.68—73.
19. Vzaimosvyaz' mezhdru zdorov'em materi i vozniknoveniem vrozhdennoi patologii u ploda / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, O.O. Shemyakina, N.N. Shabalova // Rossiiskii immunologicheskii zhurnal. — 2012. — Т. 6, № 2. — С.204.
20. Vetrov, V.V. Analiz prichin mertvorozhdenii v N-skoi oblasti v 2012 godu / V.V. Vetrov, D.O. Ivanov // Byulleten' FCSKE im. V.A. Almazova. — 2013. — № 2 (19). — С.12—18.

© Д. Д. Гайнетдинова, Д. Ф. Мусина, 2013

УДК 616.831-008.918-053.36

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОГО ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ИШЕМИЮ В НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

ДИНА ДАМИРОВНА ГАЙНЕТДИНОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ДИНА ФОАТОВНА МУСИНА, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
тел. 8-917-292-56-46, e-mail: d.f.musina@mail.ru

Реферат. Обследовано 58 детей с диагнозом: перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в форме гипертензионного синдрома в возрасте до 1 года. В работе были использованы клинико-неврологический, нейровизуализационный, лабораторный и статистический методы исследования. Установлено, что у большинства детей, перенесших гипоксию в родах и имеющих клинические и нейросонографические признаки синдрома повышенного внутричерепного давления, отмечается снижение уровня гемоглобина различной степени. При сопоставлении данных нейросонографии с уровнем гемоглобина выявлено, что среди детей с преимущественным скоплением ликвора в области межполушарной борозды, численно преобладают дети с анемией. Расширенной желудочковой системе в большинстве наблюдений соответствуют показатели гемоглобина, соответствующие возрасту. Пониженный уровень гемоглобина усугубляет течение синдрома внутричерепной гипертензии, а длительное существование анемии ведет к тканевому отеку, что влечет за собой быстрое нарастание дегенеративных изменений головного мозга, вызывая задержку умственного, психического и физического развития детей.

Ключевые слова: повышенное внутричерепное давление, гипертонический синдром, гипоксия, анемия, нейросонография.

SYNDROME OF THE INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE AT CHILDREN WHO HAS THE HAD CEREBRAL ISCHEMIA AT NEONATAL PERIOD

DINA D. GAYNETDINOVA, DINA F. MUSINA

Abstract. A total of 58 children with a diagnosis of «perinatal hypoxic-ischemic brain damage in the form of hypertensive syndrome» at the age of 1 year. We used clinical, neurological, neuroimaging, laboratory and statistical methods. It was found that the majority of children who have suffered by hypoxia during labor and with clinical signs and symptoms of neurosonography intracranial pressure there is a decrease in hemoglobin of varying degrees. When comparing data of neurosonography with hemoglobin found that among children with primary accumulation of cerebrospinal fluid in the interhemispheric fissure numerically dominated children with anemia. Extended the ventricular system in the majority of cases corresponds to hemoglobin age appropriate. The reduced hemoglobin aggravate symptoms of intracranial hypertension and the continued existence of anemia leads to tissue edema, which leads to a rapid increase in degenerative changes in the brain, causing mental retardation, mental and physical development of children.

Key words: increased intracranial pressure, hypertension syndrome, hypoxia, anemia, neurosonography.

Последствия перинатальных повреждений головного мозга занимают первое место среди всех неврологических нарушений у детей раннего возраста [4, 11, 15]. Наиболее актуальным вопросом в современной перинатологии остается изучение процессов, происходящих в клетках нервной ткани в постнатальном периоде у детей, перенесших церебральную ишемию в неонатальном возрасте [4, 8]. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС — процесс, не ограничивающийся первым месяцем жизни. Дети, перенесшие гипоксическое состояние, в дальнейшем могут иметь заметные неврологические нарушения и структурные изменения, выявляемые методами нейровизуализации [1, 3, 9, 14]. Синдром повышенного внутричерепного давления является одним из наиболее часто встречающихся последствий гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных и детей первого года жизни [15].

Необходимым условием правильного функционирования головного мозга является хорошая перемещаемость ликвора по желудочкам и между оболочками головного мозга, хорошая всасываемость его в венозную сеть и отток крови из мозга по венам. Нарушение в каком-либо звене ликвородинамики влечет за собой формирование синдрома повышенного внутричерепного давления [12]. Спинно-мозговая жидкость может накапливаться в субарахноидальном пространстве и в желудочках мозга. Повышение внутричерепного давления вызывает быстрое нарастание дегенеративных изменений нервных клеток, а длительная интракраниальная гипертензия обуславливает их атрофию и гибель [15].

Причинами синдрома повышенного внутричерепного давления могут быть: гипоксия плода и новорожденного, объемные образования головного мозга, внутричерепные кровоизлияния различного генеза, врожденные пороки развития головного мозга, внутриутробные и постнатальные нейроинфекции [8, 9, 11].

Патогенез синдрома повышенного внутричерепного давления многообразен. При ишемии, гипоксии, интоксикации чаще развивается цитотоксический отек, сопровождающийся гипергидратацией клетки, связанный с нарушением работы энергезависимых натрий-калиевых насосов и вовлекающий как серое, так и белое вещество [11]. При опухолях головного

мозга, нейроинфекциях, кровоизлияниях и инфарктах, черепно-мозговых травмах возникает вазогенный отек, обусловленный повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера с накоплением воды во внеклеточном пространстве белого вещества [12]. При желудочковой гидроцефалии возникает интерстициальный отек вследствие проникновения жидкости через выстилку желудочков в перивентрикулярное белое вещество [4]. При электролитных нарушениях (например, при гипонатриемии) вследствие возникновения осмотического градиента между плазмой и внеклеточным пространством мозга при сохранном гематоэнцефалическом барьере развивается осмотический отек [12].

Повышение внутричерепного давления у новорожденных и грудных детей может быть преходящим или постоянным, что наряду с анатомо-физиологическими особенностями раннего возраста и обуславливает широкий диапазон клинических проявлений [2, 11].

Мозг ребенка, особенно в первый год жизни, очень чувствителен к гипоксии различного генеза. Гипоксия приводит к нарушению окислительных процессов, развитию ацидоза, снижению энергетического баланса клетки, избытку нейромедиаторов, нарушению метаболизма глии и нейронов [4]. Ацидоз увеличивает проницаемость сосудистой стенки с развитием межклеточного отека и нарушением церебральной гемодинамики. В условиях гипоксии нарушается перекисное окисление липидов с накоплением агрессивных свободных радикалов, гидроперекисей, которые оказывают деструктивное действие на мембраны нейронов [15]. Все это ведет к гипоксически-ишемическим поражениям ЦНС.

Огромное значение для развития и функционирования структур ЦНС у младенца имеет оксигенация организма в целом, напрямую зависящая от уровня гемоглобина. Способность гемоглобина к оксигенации в разные возрастные периоды различная и зависит от типа гемоглобина. В крови детей первого полугодия жизни определяется 2 типа гемоглобина: HbF (фетальный) и HbA (взрослый) [13]. HbF, обладающий более высоким сродством к кислороду и более медленной отдачей кислорода тканям, обеспечивает насыщенность организма кислородом на 60%, в то время как HbA лишь на 30%, при одном и том же напряжении кислорода [7]. В зависимости от срока гестации к моменту рождения,

количество HbF различно и составляет 60—70% у доношенных новорожденных, 70—80% — у недоношенных детей. К тому же, у недоношенных детей основной объем смены гемоглобина приходится на 40-ю нед гестации, а полная смена растягивается практически на весь первый год жизни, тогда как у доношенных детей к 6 мес постнатальной жизни HbF полностью сменяется на HbA [13]. Таким образом, синдром повышенного внутричерепного давления у детей разных возрастов и с разным сроком гестации к моменту рождения может сформироваться вследствие гипоксически-ишемического поражения ЦНС перинатального генеза, а сопутствующая анемия, предположительно, может усугублять клинические проявления и препятствовать успешной терапии.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи клинико-нейросонографических показателей синдрома повышения внутричерепного давления и уровня гемоглобина в крови у младенцев с перинатальной патологией ЦНС.

Материал и методы. Исследование проводилось у 58 детей (30 мальчиков, 28 девочек) с диагнозом: перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в форме гипертензионного синдрома в возрасте до 1 года. Критерием включения ребенка в исследование явилось наличие клинических симптомов и нейросонографических показателей гипертензионного синдрома.

Клинико-неврологический метод включал оценку клинических проявлений синдрома повышенного внутричерепного давления: качество и продолжительность сна младенцев, ночные пробуждения, запрокидывание головы назад во время сна, вздрагивания, тремор, частота и объем срыгиваний, мраморность кожных покровов, окружность головы, выраженность венозного рисунка на голове, размеры и характеристики большого родничка, черепных швов, мышечный тонус, сухожильные рефлексы и наличие патологических рефлексов.

Нейросонография проводилась на аппарате PHILIPS HD7 XE в стандартных плоскостях сканирования (коронарная, сагиттальная, парасагиттальная, аксиальная) через большой родничок, электронно-конвексными датчиками 3,5 и 5 МГц. Анализ эхограммы включал в себя оценку размеров межполушарной борозды (МПБ), желудочковой системы, состояния паренхимы головного мозга. Межполушарная борозда оценивалась как расширенная при ее размерах более 2 мм. Вентрикулодилатация верифицировалась при увеличении размеров передних рогов боковых желудочков более 4 мм, тел боковых желудочков более 10 мм, задних рогов боковых желудочков более 10 мм, III желудочка более 4 мм, IV желудочка более 4 мм [3, 14].

Лабораторный метод включал определение уровня гемоглобина. Согласно обобщенным и суммированным результатам нескольких исследований, уровень гемоглобина 110 г/л и ниже, оценивался как пониженный [7, 10].

Статистический метод осуществлялся при помощи программы Microsoft Office Excel 2003. Для оценки достоверности использовался параметрический *t*-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение. С учетом гестационных особенностей оксигенации все дети разделены на 2 группы: родившиеся доношенными (40±2) нед — 53,4% (31 чел.) и родившиеся преждевременно (не-

доношенными на 28—37-й нед гестации) — 46,6% (27 чел.).

Анализ анамнестических данных течения беременности у матерей обследованных детей с синдромом внутричерепной гипертензии обнаружил отягощенность по гипоксическим факторам у всех детей, что и определило в диагнозе генез внутричерепной гипертензии как перинатальный гипоксически-ишемический. В перинатальном анамнезе указания на сочетание нескольких факторов, приводящих к гипоксии плода, отмечены у большинства обследованных больных. Так, токсикоз и гестоз беременных выявлены у 53,4% (31 чел.). У 55,2% обследованных (32 чел.) беременность протекала на фоне анемии, при этом у 34,4% (11 чел.) из них, не скорректированная антианемическими препаратами. Анемия у беременных женщин выявлялась во всех трех периодах. Анемия, выявляемая в I триместре, корректировалась антианемическими препаратами в 100% наблюдений. Во II и III триместрах — по рекомендациям лечащих врачей, большинство женщин пытались скорректировать анемию диетой (употреблением в пищу большого количества мясных продуктов, гранатовым соком, гречкой, кагором и т.д.). В III триместре (в период активного депонирования железа в организме ребенка) анемия диагностирована у трети обследованных будущих мам (29,3% — 17 чел.). Среди них снижение гемоглобина обнаружено впервые у 35,3% (6 чел.); у 47,0% (8 чел.) осталась неизлеченной со II триместра. У 8,6% женщин (5 чел.) анемия отмечалась весь период беременности. У трех женщин с анемией, резистентной к препаратам железа, при исследовании крови была выявлена V_{12} -дефицитная анемия.

Клинические проявления синдрома повышенного внутричерепного давления у обследованных младенцев представлены в *табл 1*.

Таблица 1

Наиболее частые симптомы внутричерепной гипертензии гипоксически-ишемического генеза у обследованных детей

Симптом	Число детей, %
Нарушения сна (количественные и качественные характеристики)	86,2
Вздрагивания (при засыпании, при бодрствовании, на шумы)	81
Мраморность кожных покровов	79,3
Изменения со стороны большого родничка	65,5
Тремор	56,9
Выраженный венозный рисунок на голове	55,2
Запрокидывание головы во сне	44,8
Срыгивания	43,1
Нарушения со стороны глаз	20,7
Увеличение размеров головы	3,5

Примечание. У одного ребенка одновременно могли наблюдаться несколько признаков.

Инсомнический синдром оказался наиболее частым симптомом внутричерепной гипертензии и выявлен у 86,2% детей (50 чел.). Продолжительность дневного и/или ночного сна, возрастной нормы суточного сна (количественные характеристики сна) отмечены у 74,0% (37 чел.); нарушение засыпания, поверхностный сон, частые просыпания, «сон на руках при качании» (качественные характеристики сна) наблюдались у 40,0%

детей (20 чел.). Примечательным является тот факт, что жалобы на различные нарушения сна младенцев в большинстве случаев опережали по времени другие симптомы внутричерепной гипертензии. Следует отметить, что соматический генез инсомнии (синдром прорезывания зубов, проявления дисбиоза кишечника и др.) исключался. Таким образом, можно утверждать, что качественные и количественные изменения расстройств сна у детей первого года жизни могут быть одними из начальных признаков синдрома внутричерепной гипертензии.

У 81% детей (47 чел.) отмечались вздрагивания, при этом у 37,9% (22 чел.) — единичные при засыпании, а у 43,1% (25 чел.) — частые вздрагивания при засыпании и при бодрствовании (электроэнцефалографическое обследование не выявило эпилептических эквивалентов). Тремор наблюдался у 56,9% (33 чел.): тремор подбородка при плаче выявлен почти у половины детей (42,4%, 14 чел.); одновременный тремор подбородка и конечностей при плаче отмечался у 48,5% (16 чел.); тремор подбородка и конечностей не только во время плача, но и при перемене положения и в покое был выявлен у 9,1% детей (3 чел.).

Частым признаком повышенного внутричерепного давления у обследованных малышей являются изменения характеристик большого родничка (65,5% — 38 чел.). Так, напряжение большого родничка от легкой степени до выраженного, наблюдалось у 53,5% (31 чел.), выбухание — у 43,1% обследованных детей (25 чел.), усиление пульсации у 48,3% (28 чел.), увеличение размера большого родничка по сравнению с его размером при рождении отмечено у 8,6% (5 чел.).

Таким образом, такие симптомы внутричерепной гипертензии, как увеличение размеров головы, симптом Грефе, запрокидывание головы во сне и т.д., наиболее часто описываемые в литературе, у младенцев проявляются не в первую очередь. Зачастую они помогают верифицировать синдром внутричерепной гипертензии средней и тяжелой степени тяжести.

Снижение уровня гемоглобина (ниже 110 г/л) выявлено у 55,2% (32 чел.) детей с клиническими признаками синдрома повышенного внутричерепного давления (табл. 2). В группе детей, родившихся в срок, обнаружено достоверное преобладание детей с анемией по сравнению с числом обследованных с нормальным уровнем гемоглобина (74,2% и 25,8% соответственно; $p < 0,001$). В то время как в группе обследованных, родившихся преждевременно, детей с нормальным уровнем гемоглобина оказалось в 2 раза больше, чем больных анемией (66,7% и 33,3% соответственно; $p > 0,05$). Среди всех пациентов с синдромом повышенного внутричерепного давления

и анемией достоверно преобладало число детей, родившихся в срок по сравнению с числом больных, родившихся преждевременно (74,2% и 33,3% соответственно; $p < 0,01$).

Нейросонографическое обследование у 30 детей (51,7%) выявило расширение межполушарной борозды, у 28 детей (48,3%) — расширение желудочковой системы.

В группе детей (30 чел.) с расширенной межполушарной бороздой достоверно преобладало число больных с пониженным уровнем гемоглобина над числом пациентов с нормальным содержанием показателя (66,7% и 33,3% соответственно; $p < 0,05$) (табл. 3). Среди родившихся в срок обследованных детей с расширенной межполушарной бороздой, число детей с пониженным уровнем гемоглобина достоверно преобладало над числом пациентов с нормальным показателем красной крови (87,5% и 12,5% соответственно; $p < 0,001$). Тогда как среди родившихся преждевременно детей с расширенной межполушарной бороздой, наоборот, число детей с нормальным уровнем гемоглобина преобладало над числом детей с анемией (66,7% и 33,3% соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, среди пациентов с анемией достоверно преобладало число детей, родившихся в срок, над числом лиц, родившихся преждевременно (87,5% и 33,3% соответственно; $p < 0,002$).

Вентрикуломегалия обнаружена почти у половины обследованных с синдромом повышенного внутричерепного давления (28 чел.), среди которых у 82,1% (23 чел.) выявлено расширение передних рогов боковых желудочков (табл. 4). У 60,9% больных (14 чел.) с дилатацией передних рогов боковых желудочков уровень гемоглобина оказался соответствующий возрастным нормам. Среди родившихся преждевременно младенцев с расширенными передними рогами боковых желудочков достоверно преобладало число детей с нормальными показателями гемоглобина над числом больных с анемией (71,4% и 28,6% соответственно; $p < 0,001$). Кроме того, в группе больных с расширенными передними рогами боковых желудочков и анемией, детей, родившихся в срок, оказалось достоверно больше, чем младенцев, родившихся преждевременно (55,6% и 28,6% соответственно; $p < 0,002$). При сравнении аналогичных нейровизуализационных показателей в группе детей, родившихся в срок, достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Таким образом, исследование, проведенное в группе детей в возрасте до 1 года, с последствием гипоксически-ишемического поражения головного мозга, с клиническими и нейросонографическими показателями синдрома повышенного

Таблица 2

Распределение детей с синдромом повышенного внутричерепного давления перинатального генеза в зависимости от уровня гемоглобина и срока гестации при рождении

Группа детей	Уровень гемоглобина				Всего	
	в пределах нормы		понижен			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Родившиеся в срок, (40±2) нед	8	25,8**	23	74,2**	31	100
Родившиеся преждевременно, 37 нед и менее	18	66,7	9	33,3*	27	100
Итого	26	44,8	32	55,2	58	100

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

Распределение детей с расширением межполушарной борозды в зависимости от уровня гемоглобина и срока гестации при рождении

Срок гестации при рождении (группа)	Уровень гемоглобина				Всего	
	110—135 г/л (норма)		109 г/л и менее (анемия)			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Родившиеся в срок, (40±2) нед	2	12,5* ***	14	87,5* **	16	100
Родившиеся преждевременно, 37 нед и менее	9	64,3***	5	35,7**	14	100
Итого	11	36,7****	19	63,3****	30	100

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,002$; *** $p < 0,005$; **** $p < 0,05$.

Таблица 4

Распределение детей с дилатацией передних рогов боковых желудочков в зависимости от уровня гемоглобина и срока гестации при рождении

Срок гестации при рождении (группа)	Уровень гемоглобина				Всего	
	110—135 г/л (норма)		109 г/л и менее (анемия)			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Родившиеся в срок, (40±2) нед	4	44,4	5	55,6**	9	100
Родившиеся преждевременно, 37 нед и менее	10	71,4*	4	28,6* **	14	100
Итого	14	59,3	11	40,7	23	100

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,002$.

внутричерепного давления, у большинства младенцев обнаружилось низкие показатели гемоглобина. Анемия выявлена у большинства детей, родившихся в срок (у 2/3 из всех обследованных). Выявлено, что дилатация передних рогов боковых желудочков чаще обнаруживается у недоношенных детей с повышенным внутричерепным давлением перинатального генеза. Следует отметить, что у большинства детей с расширенными передними рогами боковых желудочков уровень гемоглобина нормальный и оксигенация крови не нарушена. Исследование выявило, что расширение межполушарной борозды чаще обнаруживается у больных анемией, причем у детей, родившихся в срок чаще, чем среди детей, родившихся преждевременно. Вероятно, это может быть обусловлено особенностями гемопоэза у детей, родившихся незрелыми, у которых имеет место задержка переключения синтеза HbF на HbA. Известно, что HbF обладает большим сродством к кислороду и обеспечивает лучшую оксигенацию тканей по сравнению с HbA. У доношенных детей HbF меньше, чем у недоношенных, следовательно, степень оксигенации структур головного мозга в условиях гипоксии у доношенных детей ниже, что, возможно, и ведет к усугублению процессов гидратации.

Нами предприняты первые попытки изучить роль пониженного уровня гемоглобина в патогенезе гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у детей с гипертензионным синдромом. Проведенная нами оценка показателей крови и нейросонографических данных позволяет запланировать разработку алгоритмов ведения и терапии детей с гипертензионным синдромом гипоксически-ишемического генеза.

Выводы:

1. Анемия у беременных женщин является фактором риска формирования внутричерепной гипертензии у младенцев.

2. Нарушения количественных и качественных показателей сна являются наиболее частым начальным симптомом внутричерепной гипертензии у детей первого года жизни.

3. Выявлена взаимосвязь нейросонографических коррелятов синдрома повышенного внутричерепного давления с уровнем гемоглобина у детей рожденных на разных гестационных сроках. Пониженный уровень гемоглобина усугубляет течение синдрома внутричерепной гипертензии, а длительное существование анемии ведет к тканевому отеку, что влечет за собой быстрое нарастание дегенеративных изменений головного мозга, вызывая задержку умственного, психического и физического развития детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боконбаева, С.Д. Нейросонография недоношенных новорожденных детей с низкой массой тела при рождении / С.Д. Боконбаева, Н.В. Выжиганина // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. — 2011. — Т. 11, № 3. — С.87—91.
2. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни / Н.Н. Володин, А.С. Буркова, М.И. Медведев [и др.] // Рос. ассоциация специалистов перинатальной медицины. — 2005. — С.67—79.
3. Идрисова, Р.М. Нейровизуализирующие особенности головного мозга у детей раннего возраста с судорогами при перинатальных поражениях мозга / Р.М. Идрисова, А.М. Алискандиев // Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 6, № 4. — С.129—134.
4. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — СПб.: Питер, 2000. — 219 с.
5. Прокопцева, Н.Л. Железодефицитная анемия у детей: диагностика, лечение и профилактика / Н.Л. Прокопцева,

- H.A. Ильенкова // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — Т. 71, № 5. — С.108—113.
6. Caporali, A. Cardiovascular actions of neurotrophins / A. Caporali, C. Emanuelli // *Physiol. Rev.* — 2009. — Vol. 89, № 1. — P.279—308.
 7. Weatherall, D.J. Disorders of globin synthesis: the thalassemias / D.J. Weatherall // In *Williams Hematology*, 8th ed. Kaushansky. — New York, 2010. — P.675—707.
 8. Lessmann, V. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update / V. Lessmann, T. Brigadski // *Neurosci. Res.* — 2009. — Vol. 65, № 1. — P.11—22.
 9. Visual failure without headache in paediatric idiopathic intracranial hypertension / M. Lim, M. Kurian, A. Penn [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — № 90 (2). — P.206—210.
 10. Osteoclasts and hematopoiesis / N.E. McGregor, I.J. Poulton, E.C. Walker [et al.] // *Calcif. Tiss. Int.* — 2010. — Vol. 86, № 3. — P.261—270.
 11. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions / M. Murabayashi, M. Minato, Y. Okuhata [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2008. — Vol. 50, № 1. — P.17—22.
 12. Stranahan, A. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing / A. Stranahan, M. Mattson // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2012. — № 13. — P.209—216.
 13. Stamatoyannopoulos, G. Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation / G. Stamatoyannopoulos // *Exp. Hematol.* — 2005. — № 33 (3). — P.259—271.
 14. Understanding Proneurotrophin Actions: Recent Advances and Challenges / K.K. Teng, S. Felice, T. Kim [et al.] // *Dev. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 70, № 5. — P.350—359.
 15. Wiegand, C. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review current methods / C. Wiegand, P. Richards // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2007. — № 49 (12). — P.935—941.
3. Idrisova, R.M. Neurovizualiziruyuschie osobennosti головного mozga u detei rannego vozrasta s sudorogami pri perinatal'nyh porazheniyah mozga / R.M. Idrisova, A.M. Aliskandiev // *Astrahanskii medicinskii zhurnal.* — 2011. — Т. 6, № 4. — С.129—134.
 4. Pal'chik, A.B. Gipoksicheski-ishemicheskaya encefalopatiya novorozhdennykh / A.B. Pal'chik, N.P. Shabalov. — SPb.: Piter, 2000. — 219 s.
 5. Prokopceva, N.L. ZHelezodeficitnaya anemiya u detei: diagnostika, lechenie i profilaktika / N.L. Prokopceva, N.A. Il'enkova // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* — 2011. — Т. 71, № 5. — С.108—113.
 6. Caporali, A. Cardiovascular actions of neurotrophins / A. Caporali, C. Emanuelli // *Rhysiol. Rev.* — 2009. — Vol. 89, № 1. — P.279—308.
 7. Weatherall, D.J. Disorders of globin synthesis: the thalassemias / D.J. Weatherall // In *Williams Hematology*, 8th ed. Kaushansky. — New York, 2010. — P.675—707.
 8. Lessmann, V. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update / V. Lessmann, T. Brigadski // *Neurosci. Res.* — 2009. — Vol. 65, № 1. — P.11—22.
 9. Visual failure without headache in paediatric idiopathic intracranial hypertension / M. Lim, M. Kurian, A. Penn [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — № 90 (2). — P.206—210.
 10. Osteoclasts and hematopoiesis / N.E. McGregor, I.J. Poulton, E.C. Walker [et al.] // *Calcif. Tiss. Int.* — 2010. — Vol. 86, № 3. — P.261—270.
 11. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions / M. Murabayashi, M. Minato, Y. Okuhata [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2008. — Vol. 50, № 1. — P.17—22.
 12. Stranahan, A. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing / A. Stranahan, M. Mattson // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2012. — № 13. — R.209—216.
 13. Stamatoyannopoulos, G. Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation / G. Stamatoyannopoulos // *Exp. Hematol.* — 2005. — № 33 (3). — P.259—271.
 14. Understanding Proneurotrophin Actions: Recent Advances and Challenges / K.K. Teng, S. Felice, T. Kim [et al.] // *Dev. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 70, № 5. — P.350—359.
 15. Wiegand, C. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review current methods / C. Wiegand, P. Richards // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2007. — № 49 (12). — P.935—941.

REFERENCES

© Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Т.А. Федосеева, 2013
УДК.616-053.31

АНАЛИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ДЕТЕЙ, НАХОДИВШИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В ОТДЕЛЕНИИ ПАТОЛОГИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: doivanov@yandex.ru

ЮРИЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ ПЕТРЕНКО, канд. мед. наук, зав. лабораторией физиологии и патологии новорожденных ФБГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: petrenko@yandex.ru

ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА ФЕДОСЕЕВА, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии новорожденных ФБГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: tاسب2009@mail.ru

Реферат. Представлены результаты анализа «Карт стационарного больного» 32 детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Гипердиагностика перинатальных поражений нервной системы, в том числе инфекционного генеза, привела к увеличению длительности пребывания детей в стационаре, назначению избыточного количества диагностических процедур, лекарственных препаратов, часть из которых не прошли необходимого контроля для рекомендации к использованию у новорожденных детей, инфицированию в условиях медицинского учреждения, полипрагмазии. Приводится схема пошаговой диагностики перинатальных поражений нервной системы у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденный, перинатальная патология.

ANALYSIS OF CASE HISTORIES OF CHILDREN RECEIVING TREATMENT AT THE DEPARTMENT OF PATHOLOGY OF THE NEWBORN

DMITRY O. IVANOV, YURY V. PETRENKO, TATIANA A. FEDOSEEVA

Abstract. Case histories of 32 children who had suffered severe perinatal diseases were analyzed. Over-diagnosis of perinatal lesions of the nervous system, including those of infectious origin, resulted in increase of hospital stay duration, excess amount of diagnostic procedures, medicines prescription (some of which had not passed all necessary control procedures to be recommended for use in infants), nosocomial infection, polypharmacy. A step by step diagnostic scheme for perinatal lesions of the nervous system evaluation in newborns is given.

Key words: newborn, perinatal pathology.

Совершенствование методов первичной реанимации и интенсивной терапии новорожденных, использование современных технологий выхаживания недоношенных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) привело к тому, что появился ряд новых актуальных проблем, и в первую очередь проблема отдаленного развития выживших детей, их качество жизни [1—3].

Частота рождения маловесных детей в различных регионах России колеблется от 6 до 12% [4]. У детей, родившихся преждевременно, зафиксирован наиболее высокий риск отдаленной инвалидизации в виде различных неврологических, сенсорных, соматических нарушений.

Перинатальные поражения нервной системы имеют по-прежнему огромную медико-социальную значимость, обуславливая до 70% детской инвалидности и нарушений социальной адаптации детей [5—7]. Особенно велик риск тяжелых перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей. Так, в целом частота рождения детей в асфиксии составляет 1—1,5% с колебаниями от 9% среди детей гестационного возраста при рождении менее 36 нед и до 0,3% — среди детей со сроком гестации более 37 нед [8].

Истинную частоту перинатальных поражений мозга нельзя считать установленной, что обусловлено нечеткостью критериев, позволяющих дифференцировать патологию ЦНС у новорожденных от нормального развития. Адаптационные состояния нервной системы либо недостаточно изучены, либо игнорируются. Неврологический статус новорожденного может быть нормальным или девиантным [9—13].

В нервно-психической сфере новорожденного выделяют 3 переходных состояния (родовой катарсис, «синдром только что родившегося ребенка» и импринтинг), которые могут обусловить повышенную нервно-рефлекторную возбудимость или угнетение ЦНС. 44,3% неврологически здоровых детей имеют транзиторную неврологическую дисфункцию, заключающуюся в снижении реакции на осмотр, нестойком треморе, повышении или снижении мышечного тонуса, снижении рефлексов Моро, шагового и опоры [14]. Неврологические симптомы перинатальных поражений мозга отличаются от транзиторных изменений нервной системы здоровых новорожденных выраженностью, многообразием клинических проявлений и их динамикой с нарастанием очаговой симптоматики [14]. В шкале, предложенной Л.Т. Журба и соавт. [15], определен «коридор» как нормального, так и пограничного развития ребенка и, что более важно — динамика темпов развития. Границы между нормальным и девиантным неврологическим статусом можно определить только при заметных отклонениях, причисление ребенка к

категории неврологически больных при невыраженной симптоматике возможно только при детальном динамическом наблюдении. В детских учреждениях здравоохранения преобладает тенденция к гипердиагностике перинатальных поражений нервной системы. По нашему мнению, наиболее вероятные причины этого:

- нарушение принципов неврологического осмотра;
- нарушение стандартизации осмотра;
- отнесение к патологическим ряда адаптационных, транзиторных явлений со стороны нервной системы новорожденного (например, физиологическая мышечная гипотония, jitteriness);
- абсолютизация данных нейросонографии (НСГ), некорректная интерпретация полученных результатов обследований (неадекватная оценка гиперэхогенности, венрикулодилатации по линейным размерам и т.д.);
- гипердиагностика и назначенное лечение — «беспробный вариант», исход, как правило, благоприятный и таким образом можно утверждать, что благоприятный исход есть следствие «правильного диагноза» и «правильного лечения».

Однако избыточная диагностика может приводить к чрезмерному назначению диагностических процедур, увеличивает время пребывания ребенка в стационаре, инфицирование в условиях медицинского учреждения, избыточному лечению, в том числе препаратами, не прошедшими необходимого контроля. Все это превращает ребенка с пограничными состояниями нервной системы в соматически больного. Гипердиагностика перинатальных поражений нервной системы в целом ведет к тому, что большинство расстройств, возникающих впоследствии, связывают с перинатальными поражениями и недостаточной или поздней диагностикой ряда других, в том числе иногда тяжелых заболеваний [15].

В то же время нельзя не учитывать, что в структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50%. Вместе с тем некоторые заболевания, не приводящие к инвалидизации ребенка, но в значительной степени определяющие его социальную дезадаптацию, также могут быть ассоциированы с перинатальным поражением мозга [16—20].

В стационарах I этапа (отделение реанимации и интенсивной терапии) решаются вопросы коррекции нарушений жизненно важных функций, и от успешного лечения ребенка на этом этапе во многом зависит отдаленный прогноз его развития. Учитывая характер и течение неврологических нарушений у новорожденных, диагностические подходы на II этапе во многом повторяют таковые на предыдущем этапе госпитализации. С учетом результатов проведенного диагностического поиска Г.В. Яцык предлагает алгоритм диагностики перинатальных неврологических нарушений на I и II этапах выхаживания детей. Он следующий:

Первичная диагностика

↓
Оценка общего анамнеза, течения беременности, родов.

↓
Осмотр неонатологом (и/или реаниматологом) при рождении, клиническая оценка состояния ребенка, оценка по шкалам Апгар и Сильвермана, реанимационные мероприятия.

↓
ОРИТН [или палата интенсивной терапии (ПИТ) отделения новорожденных].

↓
Оценка клиничко-неврологического статуса (неонатолог, невролог, реаниматолог).

Нейросонография с ультразвуковой доплерографией.

Мониторинг кислотно-основного состояния (КОС), гемодинамики, сатурации O₂, метаболических параметров.

Мониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Аудиоскрининг и скрининг на наследственные заболевания.

↓
Заключение о необходимости и возможности (транспортабельности) перевода в отделение II этапа, сроках и условиях транспортировки.

Информированное согласие родителей на перевод.

↓
Предварительный диагноз при переводе.

Примеры диагнозов при переводе на второй этап:

- P91.0. Церебральная ишемия II—III степени.
- P 91.2. Церебральная лейкомаляция у новорожденных.
- P52.2. Внутривентрикулярное кровоизлияние.
- P 91.0 + P 52.2. Сочетание ишемически-геморрагического поражения центральной нервной системы (ЦНС).
- P10.8. Внутрочерепная родовая травма — эпидуральное кровоизлияние.
- P 14.0. Родовая травма — парез Дюшена—Эрба.

II этап выхаживания. Общее или специализированное отделение патологии новорожденных или отделение для выхаживания недоношенных детей, преимущественно в структуре многопрофильного педиатрического стационара, возможно в структуре перинатального центра.

При приеме ребенка в клинику

Оценка всех анамнестических данных, результатов обследования на первом этапе, детальная оценка клиничко-неврологического статуса по схеме Л.О. Бадаляна, Л.Д. Журбы или любой другой.

↓
Всем пациентам вне зависимости от характера и тяжести поражения ЦНС:

- нейросонография и ультразвуковая доплерография (при необходимости в динамике через 3, 5, 10 дней);
- рутинные исследования биохимических (метаболических) параметров;
- метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) мочи на ВУИ;
- консультации невролога, окулиста (фундоскопия);

- консультация врача лечебной физкультуры (ЛФК), коррекционного педагога-психолога;
- аудиоскрининг и скрининг на наследственные заболевания (если не выполнены на I этапе).

↓
Детям с тяжелыми поражениями дополнительно:

- консультация ортопеда, сурдолога, по показаниям других специалистов (физиотерапевт, генетик, нейрохирург, диетолог и т.п.);
- мониторинг метаболических параметров, КОС, гемодинамики, сатурации; ЭЭГ с монографическим картированием, по показаниям мониторинг ЭЭГ;
- слуховые и зрительные вызванные потенциалы, оценка соматосенсорных вызванных потенциалов (ВП);
- магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга.

↓
Развернутый клинический диагноз представлен в табл. 1.

Во многих специализированных стационарах под восстановительным лечением новорожденных, в том числе маловесных детей, подразумевают в первую очередь медикаментозное воздействие. Однако достаточно трудно для данной категории детей подобрать адекватную дозировку многих лекарственных препаратов и проконтролировать эффективность их применения вследствие особенностей фармакодинамики. Во всем мире прослеживается тенденция к ограничению использования лекарственной терапии.

Нами проанализированы истории болезни 32 детей, находящихся в октябре-ноябре 2012 г. на лечении в отделении патологии новорожденных (2 этапа) в ОДКБ одного из регионов РФ.

По выпискам из историй развития новорожденных отягощенный акушерский анамнез имел место только в 2 случаях в виде «замершей» беременности и выкидыша; из 4 женщин, страдающих хроническим пиелонефритом, у одной отмечалось обострение заболевания во время беременности.

Осложненное течение беременности отмечено у 17(53%), из них — преэклампсия средней степени тяжести (15,9%), угроза прерывания беременности (15,9%), умеренное многоводие (6,2%), преждевременное излитие околоплодных вод (9,2%). В одном случае имела место преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения было в 8 случаях (24%), из них 2 — по экстренным показаниям.

Из 32 детей, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных, доношенные дети составили 53% (17 детей), недоношенные — 47% (15 детей).

В группе недоношенных детей 4 ребенка родились на сроке гестации 31—32 нед. У остальных (73,3%) гестационный возраст при рождении 33—34 и 35 нед. С очень низкой массой тела при рождении — 1300 г, наблюдались 2 недоношенных ребенка (32 и 34 нед гестации) с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). С экстремально низкой массой тела (930 г) — 1 ребенок с 31-й нед гестации с ЗВУР.

С оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов родились 29 детей (90,6%), 5—6 баллов — 2 недоношенных ребенка с 31—32-й нед гестации, 3—7 баллов — 1 ребенок доношенный, крупный к сроку гестации (масса тела при рождении 4490 г, длина 60 см) с дистоцией плечиков в родах и развитием паралича Эрба—Дюшена.

Варианты формирования диагноза

Возможные диагнозы	Ведущий клинико-неврологический синдром	Возможные морфологические субстраты	Возможное медикаментозное лечение	Возможное немедикаментозное лечение
Острый период (в границах постконцептуального возраста у доношенных 40—43 нед, у недоношенных — 38—47 нед)				
Церебральная ишемия II—III степени. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) II—III степени. Сочетанные поражения ЦНС (ишемически-геморрагическое, инфекционно-геморрагическое), ишемия мозга на фоне дисгинезии мозга	Церебральная депрессия (кома). Судороги	По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и МРТ: отек мозга, очаги уплотнения, формирующиеся кисты, кровоизлияния в сосудистые сплетения и в полость желудочков, субарахноидальные кровоизлияния, кровоизлияние в вещество мозга, вентрикулодилатация, разнообразные дисгинезии мозга	Антигипоксанта, метаболиты, противосудорожные препараты	Лечебные укладки, ортопедические корректоры «кенгуру», тактильная стимуляция, кроватка «Сатурн»
Церебральная ишемия II степени. Сочетанные поражения ЦНС (гипоксическо-ишемическое + токсико-метаболическое)	Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости или умеренно выраженного угнетения	Транзиторный отек мозга, транзиторная недостаточность мозгового кровообращения (данные УЗИ с доплерографией); умеренная вентрикулодилатация с расширением САП и межполушарной щели	Избранные ноотропные препараты, антигипоксанта, метаболиты	Укладки, ортопедические корректоры, «кенгуру», сухая иммерсия
Ранний восстановительный период (у доношенных постконцептуальный возраст 42—45 нед, у недоношенных — 4—48 нед)				
Церебральная ишемия II—III степени. ВЖК II—III степени. Постгеморрагическая гидроцефалия. Сочетанные поражения ЦНС	Церебральная депрессия	Вентрикуломегалия. Солитарные кисты в перивентрикулярной области (ПВО). Мультикистозная трансформация. Субатрофия и атрофия коры и подкорковых образований. Дисгинезия мозга	Ноотропы (кортексин, церебролизин), метаболиты и антигипоксанта. До 36-й нед постконцептуального возраста не назначают диакарб, при угрозе ретинопатии не назначают ноотропы, осторожно вазоактивные средства	По показаниям-нейрохирургическое лечение. Укладки иммерсия + «сатурн». Легкий стимулирующий массаж (в том числе точечный), тактильная стимуляция, упражнения в воде

Диагноз «ЗВУР» (в основном как сопутствующий) выставлен у 7 детей, однако в 4 случаях из них этот диагноз не обоснован. Например, диагноз «ЗВУР» у ребенка 37 нед гестации при массе тела 2900 г и росте 48 см, или у ребенка 31 нед гестации с массой тела при рождении 1740 г и длиной 44 см. В этом и в другом случае показатели массы и длины тела составляли 50—75% центиля. Таким образом, ЗВУР имела место у 12,5% детей; все эти дети были недоношенными.

В раннем неонатальном периоде в ОГН переведено 18 детей, что составило 56,3% от общего количества переведенных детей. Из них 3 ребенка поступили в стационар в первые сутки жизни.

Наблюдение 1. Ребенок Г., с диагнозом «врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта — атрезия ануса. ЗВУР. Недоношенный ребенок 34-й нед гестации». В течение 2 сут проводилась ИВЛ, затем переведен на NSPAP. Ухудшение состояния на 3-и сут пребывания в отделении обусловлено нарастанием интоксикации, дыхательной недостаточности, декомпенсированного ацидоза. В клиническом анализе крови — лейкопения ($6 \times 10^9/\text{л}$) с увеличением палочкоядерных нейтрофилов до 28%. Антибактериальная терапия с рождения проводилась ампициллином из расчета 100 мг/кг. Ребенок умер в возрасте 4 дней

жизни. Патолого-анатомический диагноз: «врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта — неполная атрезия ануса, свищ в преддверии влагалища. Двусторонняя гнойная пневмония с абсцедированием, вызванная синегнойной палочкой».

Наблюдение 2. Ребенок П., родившийся с множественными врожденными пороками развития (легких, головного мозга, почек). Умер в возрасте 3 сут.

Наблюдение 3. Ребенок З., родившийся на сроке гестации 33 нед у матери с обострением хронического пиелонефрита, неоднократной угрозой прерывания беременности. Переведен с клиническим диагнозом «врожденная пневмония».

Сравнительные диагнозы направившего учреждения (родильный дом) и клинические диагнозы в ОГН приведены в табл. 2.

Таким образом, перинатальное поражение нервной системы в виде основного или сопутствующего диагноза имели 90,6% детей в отделении патологии новорожденных. Не во всех случаях этот диагноз можно считать обоснованным. Оценка неврологического статуса новорожденных ни по одной из существующих неврологических шкал не проводилась. При клиническом обследовании ребенка «легкое снижение мышечного тонуса и неустойчивость рефлекса опоры» расценивалось как

Диагнозы у детей

Количество детей	Клинический диагноз при переводе ребенка	Клинический диагноз в ОПН
3	ЗВУР. Недоношенный ребенок, 35-я нед гестации	Перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС), синдром угнетения. ПВК ЗВУР
1	Недоношенный ребенок, 35-я нед гестации. Перинатальное поражение ЦНС	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения. Недоношенность, 35-я нед гестации
3	РДС-синдром I типа. Недоношенный ребенок, 32-я нед гестации	Неонатальная пневмония. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения. Недоношенность, 32-я нед гестации
2	ГБН по системе АВО, легкая желтушно-анемическая форма. ЗВУР	ГБН по системе АВО. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения
1	СДР I типа. Недоношенность, 32-я нед гестации. ЗВУР. Тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар при рождении 5—6 баллов!)	БЛД. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза. ЗВУР. Недоношенный ребенок, 32-я нед гестации
1	Алкогольная эмбриопатия. ЗВУР	Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза. ЗВУР
2	ВПС	ВПС, ДМЖП. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза
2	Перинатальное поражение ЦНС. Недоношенный ребенок, 35-я нед гестации, один из двойни после ЭКО (оценка по шкале Апгар при рождении 8—9 баллов!)	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза
2	Неонатальная желтуха	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения
1	Парез Эрба—Дюшена	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Парез Эрба—Дюшена
1	Ателектаз легких (?)	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения
1	Конъюгационная желтуха	Неонатальная желтуха, неуточненная. Перинатальное поражение ЦНС
1	Профилактическое лечение Luis	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром гипервозбудимости
1	Некротический энтероколит (?)	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром гипервозбудимости и вегетативно-висцеральных нарушений
1	Кефалогематома лобно-теменной области	Перинатальное поражение ЦНС
3	СДР I типа. Внутриутробная пневмония	Внутриутробная пневмония. Перинатальное поражение ЦНС
3	ЗВУР	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения
1	Перинатальное поражение ЦНС	Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром гипервозбудимости. ПВК II стадии (доношенный ребенок с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов, родился с тугим обвитием пуповиной)
1	ВЖК III степени. Окклюзионная гидроцефалия	ВУИ (?). ВЖК III степени. Окклюзионная гидроцефалия
1	Множественные врожденные пороки развития	Множественные врожденные пороки развития
1	ВПР желудочно-кишечного тракта. Атрезия ануса	ВПР желудочно-кишечного тракта. Атрезия ануса

патологическая неврологическая симптоматика без учета индивидуальных особенностей ребенка, его незрелости, особенности течения адаптационного периода, наличия сопутствующей патологии. Тем более, что через несколько дней лечения пантогамом и элькармом, согласно записи в истории болезни, отмечалось улучшение в состоянии ребенка. Однако поставленный диа-

гноз повлек за собой целый ряд последующих действий и рекомендаций: ребенок задерживался в стационаре, при выписке даны рекомендации продолжить лечение ноотропными препаратами, медицинский отвод от профилактических прививок, проведение вакцинации АКДС вакциной «Пентаксим» (родители приобретают самостоятельно), дополнительные посещения детской

поликлиники (врача-педиатра, невролога), проведение нейросонографии.

Гипердиагностике перинатальных поражений нервной системы в определенной степени способствовало некорректное заключение по нейросонографии. Практически у всех детей как у доношенных, так и у недоношенных заключение содержит фразу «ПВК II, реактивный венитрикулит», реже «ПВК I». Но по описанию НСГ такого впечатления не складывается: нормальная плотность перивентрикулярных зон, отсутствие деформации таламо-каудальной выемки, незначительное уплотнение внутрижелудочковых сплетений — это, как правило, является вариантом нормы. В заключениях НСГ часто присутствует запись «УЗ-картина легкой таламо-стриарной васкулопатии ишемического генеза». Таламо-стриарная васкулопатия вообще трактуется неоднозначно — она может быть и при гипоксии, и при нейроинфекции, но чаще является вариантом нормы и требует исследования в динамике. В результате диагноз перинатального поражения нервной системы поставлен следующим детям: доношенному ребенку с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов, переведенному в ОПН по поводу ГБН, доношенному ребенку с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов, переведенному в ОПН с диагнозом ВПС, ДМЖП, двум детям из двойни, родившимся на 35-й нед гестации, всем детям, имеющим ЗВУР, и т.д.

Все дети в отделении обследованы на внутриутробные инфекции (ВУИ) — определение содержания Ig в сыворотке крови методом ИФА. Заключения по результатам обследования сделаны врачом-инфекционистом. С нашей точки зрения, неправильно на основании однократного обследования ребенка и обнаружении IgG выставить диагноз «ИДС. ВУИ герпетическая, цитомегаловирусная» и тем более назначать ацикловир на 20 дней и генферон.

Всем новорожденным детям в отделении проводилась инфузионная терапия необоснованно длительно, даже если ребенок находился на энтеральном питании, хорошо усваивал грудное молоко или смесь, прибавлял в весе, не имел отклонений в клинических и биохимических анализах крови. В качестве инфузионных сред использовали 10% раствор глюкозы. Согласно записи в истории болезни, цель инфузии — «дезинтоксикация». Но тогда не ясно, что за интоксикация возникла при выставленных диагнозах «перинатальное поражение нервной системы гипоксически-ишемического генеза», или при «ВПС, ДМЖП». Длительность проведения инфузионной терапии практически соответствовала длительности нахождения ребенка в стационаре. Расчета суточного количества жидкости и объема инфузии в историях болезни нет. Сложно объяснить необходимость включения в состав инфузионной среды 2,4% раствора эуфиллина практически каждому ребенку. Например, ребенку с диагнозом «врожденная пневмония» 34 дня в/в вводили эуфиллин, а ребенку с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС и внутрибольничным инфицированием ОРВИ» — в течение 46 дней.

Всем детям, находившимся в ОПН, назначали антибактериальную терапию. В историях болезни нет обоснований назначения антибиотиков, их комбинации и замены на другие препараты. В большинстве случаев антибактериальная терапия проводилась длительно — с момента поступления ребенка и практически до выписки его из стационара. У некоторых детей длительность антибактериальной терапии составля-

ла 46 дней. Например, ребенок *Ч.* в родильном доме получал 14 дней ампициллин в комбинации с амикацином (у матери ребенка пиелонефрит в анамнезе, безводный период 23 ч). В ОПН находился в течение 23 дней с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, недоношенность 34 нед». С момента поступления и до выписки получал антибиотики при нормальных показателях клинического анализа крови, СРБ, в том числе 18 дней цефотаксим (клафоран) в/в и дифлюкан в/в и внутрь (при посеве содержимого из желудка был получен рост клебсиеллы, резистентной к цефотаксиму). Ребенок *Г.* в родильном доме получал антибиотики в течение 8 дней. В ОПН находился с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, недоношенность, 35-я нед. ЗВУР. 16 дней получал фортум, а затем, до момента выписки — амоксиклав, при отсутствии клинических и лабораторных признаков инфекции.

Ребенок *С.* родился доношенным, но с ЗВУР по гипотрофическому типу. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 7—8 баллов. В отделении патологии новорожденных находился с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС. ЗВУР тяжелой степени» в течение 52 дней, перенес ОРВИ, 46 дней проводилась в/в инфузия с 2,4% раствором эуфиллина, длительно антибактериальная терапия (амоксиклав 12 дней, роцефин 12 дней, амикацин 7 дней, максипим 18 дней).

Консультации специалистов задерживались. Ребенок *Ш.* в ОПН находился в течение 50 дней с диагнозом «врожденная пневмония. Перинатальное поражение ЦНС. ПВЛ. ВЖК II—III», неврологом осмотрен первый раз за 1 день до выписки, ребенок с диагнозом «ВПС. ДМЖП» осмотрен кардиологом через 3 нед от момента поступления. Средний срок пребывания в ОПН составил 29,3 дня.

Таким образом, проведенный анализ подтверждает существующую тенденцию к гипердиагностике перинатальных поражений ЦНС, сопровождающуюся увеличением времени пребывания ребенка в стационаре, назначением дополнительных диагностических процедур, препаратов, не прошедших достаточного контроля для рекомендации применения их у новорожденных. Возникают проблемы своевременной вакцинации детей, дополнительных посещений детской поликлиники, формируется определенная «установка» в семье на наличие больного ребенка. Нерациональное использование антибактериальных препаратов формирует риски устойчивых штаммов возбудителей инфекций в отделениях новорожденных. Гипердиагностика приводит к избыточным экономическим затратам медицинского учреждения, что, по нашему мнению, требует отдельного рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минимальная инвазивность — основной перспективный вектор в современной стратегии выхаживания недоношенных новорожденных / Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов, А.И. Оболонский [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2013. — Т. 8, № 1. — С. 32—39.
2. Сурков, Д.Н. Минимально инвазивная терапия в выхаживании недоношенных новорожденных / Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов, А.И. Оболонский, О.Г. Капустина // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 4. — С. 28—33.
3. Иванов, Д.О. Неврологические нарушения у недоношенных детей, перенесших инфекционно-септический процесс в неонатальный период / Д.О. Иванов // Бюллетень

- Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 1. — С.69—73.
4. Яцык, Г.В. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей / Г.В. Яцык. — М.: Педиатр, 2012. — 155 с.
 5. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. — М.: Триада Х, 2001. — 610 с.
 6. Капустина, О.Г. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных: современное состояние проблемы / О.Г. Капустина, Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2013. — № 2. — С.84—105.
 7. Мавропуло, Т.К. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22—27 нед гестации / Т.К. Мавропуло, Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, А.Ю. Фот // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 2. — С.4—13.
 8. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — Т. I. — 635 с.
 9. Touwen, B.C.L. Variability and stereotypy of spontaneous motility as a predictor of neurological development of preterm infants / B.C.L. Touwen // Dev. Med. Child. Neurol. — 1990. — Vol. 32. — P.501—508.
 10. Петренко, Ю.В. Оценка органной недостаточности у новорожденных / Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, Е.А. Курзина // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 2. — С.43—50.
 11. Прогнозирование состояния здоровья в катмнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию / Е.А. Курзина, О.Б. Жидкова, Ю.В. Петренко [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1, № 1. — С.22—27.
 12. Возможности прогнозирования развития критических состояний у новорожденных в зависимости от состояния здоровья матери / О.Б. Жидкова, Е.А. Курзина, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — Т. 4. — С.213—216.
 13. Здоровье детей в возрасте 8—11 лет, перенесших тяжелую патологию перинатального периода / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина [и др.] // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2013. — № 2. — С.5—11.
 14. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 346 с.
 15. Журба, Л.Т. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Т. Журба, Е.А. Мاستюкова. — М.: Медицина, 1981. — 271 с.
 16. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 243 с.
 17. Шабалов, Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С.22—27.
 18. Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденного / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2003. — № 5. — С.46—56.
 19. Иванов, Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных / Д.О. Иванов // Детская медицина Северо-Запада. — 2011. — Т. 2, № 1. — С.68—91.
 20. Иванов, Д.О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, М.А. Цейтлин // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 5. — С.94—112.
 2. Surkov, D.N. Minimal'no invazivnaya terapiya v vyhazhivaniy nedonoshennykh novorozhdennykh / D.N. Surkov, D.O. Ivanov, A.I. Obolonskii, O.G. Kapustina // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2012. — № 4. — S.28—33.
 3. Ivanov, D.O. Nevrologicheskie narusheniya u nedonoshennykh detei, perenesshih infekcionno-septicheskiy process v neonatal'nyi period / D.O. Ivanov // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2012. — № 1. — S.69—73.
 4. Yacyk, G.V. Diagnostika i kompleksnaya reabilitaciya perinatal'noi patologii novorozhdennykh detei / G.V. Yacyk. — M.: Pediatr', 2012. — 155 s.
 5. Barashnev, Yu.I. Perinatal'naya nevrologiya / Yu.I. Barashnev. — M.: Triada H, 2001. — 610 s.
 6. Kapustina, O.G. Gipoksicheski-ishemicheskaya encefalopatiya u novorozhdennykh: sovremennoe sostoyanie problemy / O.G. Kapustina, D.N. Surkov, D.O. Ivanov // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2013. — № 2. — S.84—105.
 7. Mavropulo, T.K. Osobennosti okazaniya neotlozhnoi i reanimacionnoi pomoschi novorozhdennykh, rodivshimsya v 22—27 ned gestacii / T.K. Mavropulo, D.O. Ivanov, D.N. Surkov, A.Yu. Fot // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2012. — T. 3, № 2. — S.4—13.
 8. Shabalov, N.P. Neonatologiya / N.P. Shabalov. — M.: MEDpress-inform, 2009. — T. I. — 635 s.
 9. Touwen, B.C.L. Variability and stereotypy of spontaneous motility as a predictor of neurological development of preterm infants / B.C.L. Touwen // Dev. Med. Child. Neurol. — 1990. — Vol. 32. — P.501—508.
 10. Petrenko, Yu.V. Ocenka organnoi nedostatochnosti u novorozhdennykh / Yu.V. Petrenko, D.O. Ivanov, E.A. Kurzina // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2011. — № 2. — S.43—50.
 11. Prognozirovaniye sostoyaniya zdorov'ya u katamneze u detei, perenesshih tyazheluyu perinatal'nuyu patologiyu / E.A. Kurzina, O.B. Zhidkova, Yu.V. Petrenko [i dr.] // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2010. — T. 1, № 1. — S.22—27.
 12. Vozmozhnosti prognozirovaniya razvitiya kriticheskikh sostoyaniy u novorozhdennykh v zavisimosti ot sostoyaniya zdorov'ya materi / O.B. Zhidkova, E.A. Kurzina, D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko // Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. — 2012. — T. 4. — S.213—216.
 13. Zdorov'e detei v vozraste 8—11 let, perenesshih tyazheluyu patologiyu perinatal'nogo perioda / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, E.A. Kurzina [i dr.] // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2013. — № 2. — S.5—11.
 14. Pal'chik, A.B. Nevrologiya nedonoshennykh detei / A.B. Pal'chik, L.A. Fedorova, A.E. Ponyatishin. — M.: MEDpress-inform, 2011. — 346 s.
 15. Zhurba, L.T. Narusheniye psihomotornogo razvitiya detei pervogo goda zhizni / L.T. Zhurba, E.A. Mastjukova. — M.: Medicina, 1981. — 271 s.
 16. Pal'chik, A.B. Gipoksicheski-ishemicheskaya encefalopatiya / A.B. Pal'chik, N.P. Shabalov. — M.: MEDpress-inform, 2011. — 243 s.
 17. Shabalov, N.P. Gemostaz v dinamike pervoi nedeli zhizni kak otrazheniye mehanizmov adaptacii k vnutrobnoi zhizni novorozhdennogo / N.P. Shabalov, D.O. Ivanov, N.N. Shabalova // Pediatriya. — 2000. — № 3. — S.22—27.
 18. Shabalov, N.P. Sepsis novorozhdennogo / N.P. Shabalov, D.O. Ivanov // Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. — 2003. — № 5. — S.46—56.
 19. Ivanov, D.O. Narusheniya obmena glyukozy u novorozhdennykh / D.O. Ivanov // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2011. — T. 2, № 1. — S.68—91.
 20. Ivanov, D.O. Persistiruyuschaya legochnaya gipertenziya u novorozhdennykh / D.O. Ivanov, D.N. Surkov, M.A. Ceitlin // Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. — 2011. — № 5. — S.94—112.

REFERENCES

1. Minimal'naya invazivnost' — osnovnoi perspektivnyi vektor v sovremennoi strategii vyhazhivaniya nedonoshennykh novorozhdennykh / D.N. Surkov, D.O. Ivanov, A.I. Obolonskii [i dr.] // Voprosy prakticheskoi pediatrii. — 2013. — Т. 8, № 1. — С.32—39.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 НА ВНУТРИУТРОБНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ РОСТ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

КРИСТИНА ФАИКОВНА ИСЛАМОВА, научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-951-677-25-11, e-mail: kislamova81@mail.ru

ЮРИЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ ПЕТРЕНКО, канд. мед. наук, зав. НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-921-336-53-95, e-mail: alez1964@yandex.ru

ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-911-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

СОФЬЯ НИКОЛАЕВНА ФИЛИППОВА, врач-педиатр КДО ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-904-633-55-48, e-mail: SophiaLeil@mail.ru

Реферат. Статья посвящена изучению динамики уровней инсулиноподобного фактора роста – 1 (IGF-1) и соматотропного гормона (СТГ) в пуповинной крови и в возрасте 3 мес жизни у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) в зависимости от массо-ростовых прибавок. Проспективно обследовано 48 детей с ЗВУР и 31 ребенок контрольной группы (без ЗВУР). Показано, что уровни IGF-1 в пуповинной крови у детей с ЗВУР в сравнение с группой контроля снижены. Достоверных различий по уровню СТГ в пуповинной крови отмечено не было. В возрасте 3 мес жизни различий между группами по уровню IGF-1 и СТГ не выявлено. Большинство детей основной группы демонстрировали ускоренные темпы роста и к 3 мес жизни по показателям массы тела и роста не отличались от контрольной группы. Ускорение темпов роста сочеталось с высоким уровнем IGF-1 и СТГ в крови в 3 мес жизни.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, инсулиноподобные факторы роста, соматотропный гормон.

ROLE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN FETAL AND EARLY POSTNATAL GROWTH IN CHILDREN BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE

KRISTINA F. ISLAMOVA, YURY V. PETRENKO, DMITRY O. IVANOV, SOFIA N. FILIPPOVA

Abstract. This article is devoted to the investigation of changes in levels of insulin-like growth factor (IGF-1) and growth hormone (GH) in cord blood and at 3 month of life in association with birth weight and tempo of postnatal growth. The prospective study includes 48 small for gestational age (SGA) and 31 appropriate for gestational age (AGA) infants. The IGF-1 levels in cord blood in SGA were lower than AGA infants. There is no different between levels of GH in cord blood in SGA and AGA newborns. In age of 3 month of life the IGF-1 and GH levels were similar in two groups. Most SGA infants showed rapid, or «catch-up» postnatal growth, and by age 3 month they had heights and weights similar to the controls. The IGF-1 and growth GH levels at 3 month of life in SGA infants with «catch-up» growth were higher than infants without «catch-up» growth. These results consist with an important role for IGF-1 in fetal and early postnatal growth.

Key words: intrauterine growth retardation, insulin-like growth factors, growth hormone.

Введение. Изменения в оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1» рассматриваются как один из важных патогенетических механизмов внутриутробной задержки роста. Известно, что инсулиноподобные факторы роста (IGF1, IGF-2) являются важнейшими эндокринными факторами, стимулирующими внутриутробный рост, а синдром задержки внутриутробного развития может быть следствием их недостаточности [1—4]. IGF-2 оказывает влияние на рост эмбриона на ранних сроках [5], тогда как IGF-1 (или соматомедин С) первично влияет на темпы роста плода на поздних стадиях беременности и в раннем постнатальном периоде [6, 7]. IGF-1 стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой, костной, мышечной, обладает выраженным антиапоптотическим эффектом. В периферических тканях IGF-1 является основным посредником действия соматотропного гормона. Не-

смотря на то что СТГ является главным регулятором роста, он оказывает лишь незначительное влияние на рост плода [8], а также на рост в раннем постнатальном периоде [9]. Это связано, прежде всего, с малым количеством рецепторов к СТГ в эти периоды. Скорость роста в младенческом возрасте, в том числе так называемый «догоняющий рост», характерный для большинства детей, перенесших ЗВУР, в значительной степени определяется секрецией IGF-1. Уровни IGF-1 в этот период зависят от качества и объема питания [10], секреции инсулина [11, 12] и в меньшей степени от концентрации СТГ [13].

Цель данного исследования — изучить изменения в содержании IGF-1 и СТГ у детей с ЗВУР в пуповинной крови, а также в возрасте 3 мес жизни и сопоставить с динамикой постнатального роста.

Материал и методы. Всего обследовано 79 детей, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ

«ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» г. С-Петербурга. Основную группу наблюдения (группа I) составили 48 детей с задержкой внутриутробного развития, включая 34 доношенных ребенка (группа Ia) и 14 недоношенных (группа Ib), родившихся на 31—35-й нед гестации. В контрольную группу (группа II) включен 31 ребенок с соответствием сроку гестации при рождении (26 доношенных и 5 недоношенных со сроком гестации 31—35 нед).

Оценка соответствия основных антропометрических показателей (масса тела и рост) гестационному возрасту проводилась по центильным таблицам Г.М. Дементьевой, Е.В. Короткой (1985). Критериями включения в основную группу являлись: а) масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля при данном сроке гестации; б) отсутствие врожденных пороков развития и хромосомной патологии. Физическое развитие в первые 3 мес жизни оценивалось по центильным таблицам, разработанным для Северо-Западного региона России [14]. Определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови проводилось с помощью набора ИФА для определения инсулиноподобного фактора роста-1; определения уровня СТГ — с помощью набора ИФА для определения соматотропного гормона. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием компьютерной программы Statistica 15.0.

Результаты и их обсуждение. Уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови были определены у 39 детей основной группы (27 доношенных и 12 недоношенных) и 24 ребенка группы контроля (19 доношенных и 5 недоношенных). Диапазон колебаний уровней IGF-1 в пуповинной крови составил 65 (21,66—160,6%), уровень СТГ — 15,1 (5,4—37,44%) (указаны значения медианы и интервал 5—95%). Общепринятые нормативные значения уровней IGF-1 и СТГ в пуповинной крови не разработаны [15—18].

В *табл. 1* приведены значения IGF-1 и СТГ в пуповинной крови обследованных детей.

Как видно из представленных в *табл. 1* данных, уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови во всех группах колеблются в широком диапазоне. Достоверность различий между группами оценивалась с использованием критерия Манна – Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Нами были выявлены достоверные различия по уровням IGF-1 в пуповинной крови между группой детей с ЗВУР и группой контроля. Уровень IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР (группа I) в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля (группа II): 52,20 (11,61—99,40%) и 103,50 (46,17—181,99%) соответственно; $p < 0,05$. Эти

различия сохраняются и при сравнении отдельно доношенных и недоношенных детей основной группы и группы контроля. В группе детей с ЗВУР достоверных различий между доношенными и недоношенными детьми на данном этапе работы не выявлено так же, как и в контрольной группе, но уровень IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР у недоношенных детей в среднем ниже, чем у доношенных. По уровню СТГ в пуповинной крови достоверных различий между группами не выявлено.

В течение первых 3 мес жизни под динамическим наблюдением находились 23 ребенка основной группы (16 доношенных и 7 недоношенных детей) и 11 детей группы контроля (10 доношенных и 1 недоношенный ребенок). В возрасте 3 мес жизни у них определены уровни IGF-1 и СТГ.

У всех обследованных детей диапазон колебаний уровня IGF-1 в 3 мес составил 85,00 (44,65—142,50), а СТГ — 3,26 (1,3—12,45) (указаны значения медианы и интервал 5—95%).

Для детей от 0 до 2 лет предлагается следующий диапазон значений уровня IGF-1 в крови 28—156 нг/мл (указаны значения в пределах 5—95%) [19]. Нормативные значения уровня СТГ в крови составляют 0,12 – 7,79 нг/мл. Уровень IGF-1 соответствовал нормативным показателям. У части детей основной группы выявлено превышение нормативных значений для уровня СТГ как среди доношенных, так и недоношенных детей. В контрольной группе значения уровня СТГ были в пределах нормы.

Уровни IGF-1 и СТГ в возрасте 3 мес у детей группы ЗВУР и в контрольной группе указаны в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2* в возрасте 3 мес жизни значимых различий по уровню IGF-1 и СТГ в крови как между группой детей с ЗВУР и группой контроля не отмечено. Однако в основной группе у недоношенных детей отмечался более высокий уровень СТГ в сравнении с доношенными детьми [5,3 (2,16—11,2) и 2,40 (1,21—15,00) соответственно].

При оценке массо-ростовых показателей в динамике первых 3 мес жизни было выявлено, что у 15 из 23 детей с ЗВУР (9 доношенных и 6 недоношенных детей), в течение первых 3 мес жизни отмечался так называемый «ростовой скачок», т.е. ускоренные прибавки массы тела и роста. К 3-му мес эти дети имели показатели массы тела и роста в пределах 4-центильного коридора (25—75 перцентиля). Оценка темпов роста недоношенных детей проводилась с учетом скорректированного возраста. В группе контроля у всех детей отмечались равномерные прибавки массы тела и роста, и к 3-месячному возрасту показатели массы

Т а б л и ц а 1

Уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови у детей с ЗВУР и в контрольной группе

Показатель	Группа I (ЗВУР)			Группа II (контроль)		
	I	Ia (доношенные)	Ib (недоношенные)	II	Ia (доношенные)	Ib (недоношенные)
Количество, N	39	27	12	24	19	5
IGF-1, нг/мл	52,20 (11,61—99,40)	56,49 (25,00—99,00)	38,64 (6,30—78,00)	103,50 (46,17—181,99)	111,00 (53,6—187,34)	65,00 (43,66—122,10)
СТГ, нг/мл	14,26 (7,02—39,65)	13,00 (3,20—28,00)	27,35 (7,82—38,22)	18,40 (5,4—26,55)	18,15 (5,3—24,3)	20,00 (7,24—29,20)

Примечание: в таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%.

Уровни IGF-1 и СТГ в возрасте 3 мес у детей группы ЗВУР и в контрольной группе

Показатель	Группа I (ЗВУР)			Группа II (контроль)		
	I	Ia (доношенные)	Iб (недоношенные)	II	IIa (доношенные)	IIб (недоношенные)
Количество, N	23	16	7	11	10	1
IGF-1, нг/мл	91,00 (45,5—135,9)	97,50 (44,75—135,25)	91,00 (67,03—141,2)	83,00 (36,5—152,65)	83,5 (35,45—154,00)	75,00*
СТГ, нг/мл	3,7 (1,3—12,95)	2,40 (1,21—15,00)	5,3 (2,16—11,2)	3,15 (1,54—5,71)	3,3 (1,7—5,82)	1,60*

Примечание: в таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%;

*данные приведены для одного ребенка.

Таблица 3

Уровни IGF-1 и СТГ в зависимости от наличия/отсутствия ростового скачка у детей с ЗВУР в возрасте 3 мес

Показатель	Группа I (ЗВУР)			Группа II (контроль)		
	I (ЗВУР)	Ia (доношенные)	Ia (недоношенные)	I (ЗВУР)	Ia (доношенные)	Iб (недоношенные)
«Ростовой скачок»	Есть	Есть	Есть	Нет	Нет	Нет
Количество, N	16	9	6	8	7	1
IGF-1, нг/мл	114 (58,3—139,9)	114 (56,2—135,6)	103,50 (66,5—142,5)	75,95 (46,10—106,15)	74 (46,1—116,15)	80,00*
СТГ, нг/мл	4,22 (1,58—12,3)	4,2 (1,42—11,6)	4,76 (2,15—11,0)	2,4 (1,09—17,05)	2,2 (1,07—17,3)	7,00*

Примечание: в таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%;

*данные приведены для одного ребенка.

тела и роста находились в пределах 4—5-центильных коридоров.

В табл. 3 указаны уровни IGF-1 и СТГ в зависимости от наличия/отсутствия ростового скачка у детей с ЗВУР в возрасте 3 мес.

Из табл. 3 видно, что уровни IGF-1 и СТГ у детей с ЗВУР, у которых был отмечен «ростовой скачок», достоверно выше, чем у детей без «ростового скачка». Уровень IGF-1 составил 114,00 (58,3—139,9) и 75,95 (46,10—106,15) соответственно, уровень СТГ составил 4,22 (1,58—12,3) и 2,40 (1,09—17,05) соответственно, $p < 0,05$. Эти различия сохраняются, и при сравнении отдельно доношенных и недоношенных детей, имевших «скачок роста» и без такового.

Интересно, что в группе детей с ЗВУР, совершивших «ростовой скачок», отмечены более высокие уровни IGF-1 в крови в сравнении с группой контроля.

Следует отметить, что наряду с указанной закономерностью отмечается очень широкий размах колебаний уровня IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес как при наличии, так и при отсутствии «ростового скачка». Также следует отметить, что нет достоверных различий в уровне IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес между доношенными и недоношенными детьми с ЗВУР, имеющими «ростовой скачок» [уровень IGF-1 составил 114 (56,2—135,6) и 103,50 (66,5—142,5), СТГ — 4,2 (1,42—11,6) и 4,76 (2,15—11,0) соответственно].

Заключение. Показано, что уровни IGF-1 в пуповинной крови у детей с ЗВУР снижены в сравнении с контрольной группой. Достоверных различий между группами в уровне СТГ в пуповинной крови не выявлено. Это может служить подтверждением преимущественной роли IGF-1 в стимуляции внутриутробного ро-

ста. Изменения в системе инсулиноподобных факторов роста рассматриваются как один из патогенетических механизмов ЗВУР.

В 3 мес жизни различий между детьми с ЗВУР и детьми группы контроля в уровнях IGF-1 и СТГ отмечено не было. При этом, несмотря на сниженные уровни IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР в сравнении с группой контроля, в возрасте 3 мес уровень IGF-1 в крови у детей с ЗВУР не отличался от контрольной группы.

Большинство детей с ЗВУР, включая доношенных и недоношенных, после рождения демонстрируют ускоренные темпы роста или так называемый «ростовой скачок» и уже к 3 мес жизни имеют такие же показатели массы тела и роста, как и дети контрольной группы. Ускоренный темп роста сочетался с достоверно более высокими, чем у детей без «ростового скачка», уровнями IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес как среди доношенных, так и среди недоношенных детей.

При этом обращает внимание широкий размах колебаний уровня IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес, как при наличии, так и при отсутствии «ростового скачка».

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang, S.W. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight / S.W. Yang, J.S. Yu // *PediatrInternat.* — 2000. — Vol. 42. — P.31—36.
2. Wan, G. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood / G. Wan, S. Yu, J. Liu // *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* — 1998. — № 33. — P.720—721.
3. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins,

- leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates/ H.C. Lo, L.Y. Tsao, W.Y. Hsu [et al.] // Nutrition. — 2002. — Vol. 18. — P.604—608.
4. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth / L.C. Giudice, F. de Zegher, S.E. Gargosky [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P.1548—1555.
 5. The somatomedin hypothesis: 2001/ D.Le Roith, C. Bondy, S. Yakar [et al.] // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22. — P.53—74.
 6. D'Ercole, A.J. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus / A.J. D'Ercole, G.T. Applewhite, L.E. Underwood // Dev. Biol. — 1980. — № 75. — P. 315—328.
 7. Harding, J.E. Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep / J.E. Harding, L. Liu, P.C. Evans, P.D. Gluckman // Endocrinology. — 1994. — Vol. 134. — P.1509—1514.
 8. Gluckman, P.D. The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth / P.D. Gluckman; J.R. Clarke, ed. // Oxford reviews of reproductive biology. — 1986. — Vol. 8. — P.1—60.
 9. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study / P.D. Gluckman, A.J. Gunn, A. Wray [et al.] // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 121. — P.920—923.
 10. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent / T. Fliesen, D. Maiter, G. Gerard [et al.] // Pediatr Res. — 1989. — Vol. 26. — P.415—419.
 11. Johnson, T.R. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone/ T.R. Johnson, B.K. Blossey, C.W. Denko, J. Ilan // Mol. Endocrinol. — 1989. — Vol. 3. — P.580—587.
 12. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto, R.A. Bazaes, V. Pena [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P.3645—3650.
 13. Liu, Y.X. Risk factors for impaired length growth in early life viewed in terms of the infancy-childhood-puberty (ICP) growth model / Y.X. Liu, F. Jalil, J. Karlberg // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Vol. 87. — P.237—243.
 14. Рост и развитие ребенка / В.В. Юр'ев, А.С. Симаходский, А.С. Воронович, М.М. Хомич. — СПб.: Питер, 2007. — 197 с.
 15. Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С.46—56.
 16. Иванов, Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных / Д.О. Иванов // Детская медицина Северо-Запада. — 2011. — Т. 2, № 1. — С.68—91.
 17. Иванов, Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.О. Иванов. — СПб., 2002. — 48 с.
 18. Гипергликемии у новорожденных / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина, Т.А. Федосеева // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.3—14.
 19. Blum, W.H. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs / W.H. Blum, B.H. Breier // Growth Regulation. — 1994. — Vol. 4. — P.11—19.
 - birthweight / SW. Yang, J.S. Yu // PediatrInternat. — 2000. — Vol. 42. — P.31—36.
 2. Wan, G. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood / G. Wan, S. Yu, J. Liu // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi. — 1998. — № 33. — P.720—721.
 3. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates/ H.C. Lo, L.Y. Tsao, W.Y. Hsu [et al.] // Nutrition. — 2002. — Vol. 18. — P.604—608.
 4. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth / L.C. Giudice, F. de Zegher, S.E. Gargosky [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P.1548—1555.
 5. The somatomedin hypothesis: 2001/ D.Le Roith, C. Bondy, S. Yakar [et al.] // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22. — P.53—74.
 6. D'Ercole, A.J. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus / A.J. D'Ercole, G.T. Applewhite, L.E. Underwood // Dev. Biol. — 1980. — № 75. — P. 315—328.
 7. Harding, J.E. Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep / J.E. Harding, L. Liu, P.C. Evans, P.D. Gluckman // Endocrinology. — 1994. — Vol. 134. — P.1509—1514.
 8. Gluckman, P.D. The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth / P.D. Gluckman; J.R. Clarke, ed. // Oxford reviews of reproductive biology. — 1986. — Vol. 8. — P.1—60.
 9. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study / P.D. Gluckman, A.J. Gunn, A. Wray [et al.] // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 121. — P.920—923.
 10. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent / T. Fliesen, D. Maiter, G. Gerard [et al.] // Pediatr Res. — 1989. — Vol. 26. — P.415—419.
 11. Johnson, T.R. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone/ T.R. Johnson, B.K. Blossey, C.W. Denko, J. Ilan // Mol. Endocrinol. — 1989. — Vol. 3. — P.580—587.
 12. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto, R.A. Bazaes, V. Pena [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P.3645—3650.
 13. Liu, Y.X. Risk factors for impaired length growth in early life viewed in terms of the infancy-childhood-puberty (ICP) growth model / Y.X. Liu, F. Jalil, J. Karlberg // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Vol. 87. — P.237—243.
 14. Rost i razvitie rebenka / V.V. YUr'ev, A.S. Simahodskii, A.S. Voronovich, M.M. Homich. — SPb.: Piter, 2007. — 197 s.
 15. Shabalov, N.P. Sepsis novorozhdenykh / N.P. Shabalov, D.O. Ivanov // Pediatriya. — 2003. — № 5. — S.46—56.
 16. Ivanov, D.O. Narusheniya obmena glyukozy u novorozhdenykh / D.O. Ivanov // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2011. — Т. 2, № 1. — С.68—91.
 17. Ivanov, D.O. Kliniko-laboratornye varianty techeniya sepsisa novorozhdenykh: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / D.O. Ivanov. — SPb., 2002. — 48 s.
 18. Giperglikemii u novorozhdenykh / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, E.A. Kurzina, T.A. Fedoseeva // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.3—14.
 19. Blum, W.H. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs / W.H. Blum, B.H. Breier // Growth Regulation. — 1994. — Vol. 4. — P.11—19.

REFERENCES

1. Yang, S.W. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and

МОДЕЛЬ ОКАЗАНИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ И ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА ЛЕВИТСКАЯ, канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, тел. (499) 254-09-29, e-mail: aldra_gur@mail.ru

ЛЮДМИЛА БОРИСОВНА МЕНОВЩИКОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, тел. (499) 254-31-01

ОЛЬГА ГЕННАДЬЕВНА МОКРУШИНА, докт. мед. наук, доцент кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, врач-хирург отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, тел. (499) 254-09-29

ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА ЮДИНА, докт. мед. наук, профессор кафедры пренатальной диагностики РМАПО, Москва

АНЖЕЛИКА ИОСИФОВНА ГУРЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики детского возраста РМАПО, Москва, тел. (499) 254-26-10

ВАСИЛИЙ СЕРГЕЕВИЧ ШУМИХИН, канд. мед. наук, доцент кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, зав. отделением хирургии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, тел. (499) 254-13-64

АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА ГУРСКАЯ, аспирант 2-го года обучения на кафедре детской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, врач-хирург отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, тел. 8-916-585-3731, e-mail: aldra_gur@mail.ru

Реферат. Пороки развития мочевыделительной системы представляют собой одно из наиболее распространенных патологических состояний и регистрируются у 5—14% новорожденных. Частота их составляет 6—8 случаев на 1000 новорожденных. Среди всех антенатально обнаруживаемых пороков развития, пороки развития почек и мочевыделительной системы (МВС) составляют от 26 до 28%. На базе отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова создан кабинет дородовой диагностики и создан протокол постнатального ведения детей с антенатально выявленными пороками МВС. Результаты обследования 1551 пациента позволяют рекомендовать переход на 3-этапное оказание медицинской помощи младенцам с обструктивными уропатиями. Внедрение в рамках перинатальной урологии и расширяющимся возможностями стационарозамещающих технологий в лечебный протокол позволяют получить хорошие результаты лечения и снизить число органонуносящих операций.

Ключевые слова: пороки развития МВС, новорожденные, пренатальная диагностика, обструктивные уропатии.

MODEL OF UROLOGIC TREATMENT IN NEWBORNS AND INFANTS

**MARINA V. LEVITSKAYA, LUDMILA B. MENOVSCHIKOVA, OLGA G. MOKRUSHINA,
ELENA V. YUDINA, ANZHELICA I. GUREVICH, VASILY S. SHUMIKHIN, ALEXANDRA S. GURSKAYA**

Abstract. Urologic malformations are the most wide spread pathology that are founded in 5-14% of newborns. The frequency is 6—8 cases in 1000 newborns. Among all prenatally detected defects, the kidneys and urinary system malformations is 26 to 28%. The prenatal consulting center was formed in the Filatov's Children Hospital. The postnatal management protocol for children with urologic malformations identified prenatally was set up. The results of treatment more than 1500 patients allow recommending three-stage management for children with obstructive uropathy. The introduction in the perinatal urology and empowers outpatient medical record technology, allow to obtain good results of treatment and reduce the number of organ removal procedures.

Key words: urologic malformations, newborns, prenatal diagnostic, obstructive uropathy.

Одной из основных задач в системе охраны материнства и детства является снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Наиболее значимыми в решении данной задачи являются пороки развития органов мочевой системы, частота которых постоянно растет, в том числе и за счет пренатальной диагностики. Согласно приказу от 28.12.2000 г. № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», трехкратное обязательное скрининговое УЗИ проводится в декларированные сроки: в 10—14 нед беременности, на **20—24-й нед — в срок, наиболее значимый для выявления пороков развития плода и маркеров хромосомных болезней**, в 32—34 нед — выявление пороков развития с поздним их проявлением. Это потребовало увеличить количество консультаций детского хирурга на третьем уровне (перинатальный консилиум) и заставило во многом

пересмотреть стандарты оказания медицинской помощи новорожденным с пороками мочевой системы.

Для совершенствования оказания специализированной медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным детям, согласно приказу № 1377 от 2009 г. ДЗ г. Москвы «Об организации дородового консультирования беременных женщин, с выявленными пороками развития у плода...» на базе ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова организован кабинет дородовой консультации беременных с пороками развития плода в виде расширения собирательной системы почек, которые направляются из перинатальных центров и женских консультаций г. Москвы.

Пороки развития мочевыделительной системы (МВС) представляют собой одно из наиболее распространенных патологических состояний и регистрируются у 5—14% новорожденных. Частота их составляет 6—8 случаев на 1000 новорожденных. Среди всех ан-

тенатально обнаруживаемых пороков развития пороки развития почек и мочевыделительной системы (МВС) составляют от 26 до 28% [1, 2, 3].

В связи с улучшением антенатальной ультразвуковой диагностики предположительный диагноз может быть поставлен еще до рождения ребенка, и вопрос определения показаний к дальнейшему обследованию, его объема, месту его проведения требует неотложного решения. Расширение лоханки может быть маркером обструкции мочевых путей, а может быть состоянием самопроизвольно исчезающим во время беременности или после рождения ребенка.

Для объективной оценки порока развития в 1998 г. разработана диагностическая программа обследования новорожденных и детей раннего возраста на базе нашей клиники ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова [4]. За этот период (с 2009 по 2012 г.) проведено 357 первичных консультаций беременных с пороками развития МВС у плода (рис. 1).

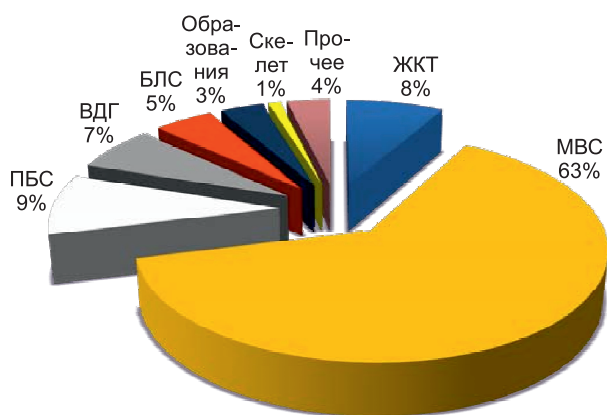


Рис. 1. Распределение пороков развития по нозологиям

Сформированы группы пролонгированного наблюдения беременных, группы некорректируемых пороков и пороков развития с тяжелой социальной адаптацией. Таким образом, задачами перинатальной урологии являются:

- прогнозирование пороков развития МВС;
- своевременная диагностика патологии МВС;
- информирование родителей о возможном течении заболевания;
- определение тактики ведения беременных и места родоразрешения.

В группу пролонгированного наблюдения вошли беременные, у плодов которых во II триместре выявляются расширение лоханки более 10 мм, расширение мочеточника более 6 мм, односторонняя кистозная дисплазия почки, инфравезикальная обструкция (мегацистис).

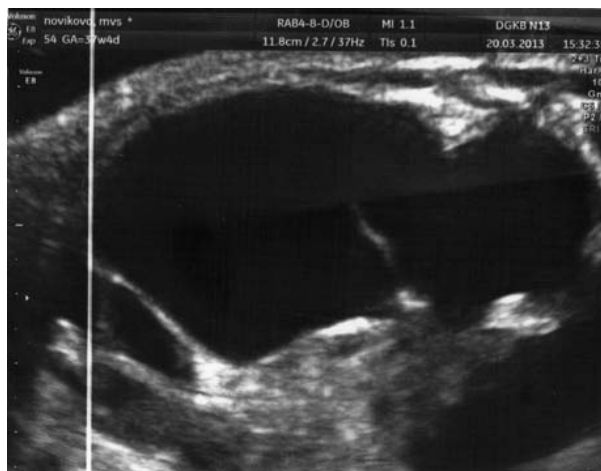
В III триместре — расширение ЧЛС >12 мм, расширение мочеточника >6 мм, односторонняя кистозная дисплазия, мультикистоз, удвоение собирательной системы с расширением коллекторной системы, расширение задней уретры, мегацистис.

Во вторую группу вошли беременные, у плодов которых выявлены пороки, наличие которых предполагает тяжелую социальную адаптацию ребенка в последующем: экстрофия мочевого пузыря, двусторонний мегауретер с мегацистисом, синдром Prunebelly (рис. 2а, б, в).

И самая тяжелая группа — это беременные, у плодов которых выявлены некорректируемые пороки



а



б



в

Рис. 2. Пороки МВС с тяжелой социальной адаптацией: а — экстрофия мочевого пузыря; б — мегауретер по данным антенатального УЗИ (33 мм); в — синдром Prunebelly

развития: поликистоз почек, обструктивные уropатии в сочетании с кистозной дисплазией, двусторонняя кистозная дисплазия почек, двусторонняя гипоплазия почек с прогрессирующим маловодием и/или гипоплазией легких [5].

Таким образом, при первичной консультации 381 беременной женщины диагнозы сняты у 8 плодов (2,1%) при повторной антенатальной диагностике.

На прерывание беременности (по желанию супружеской пары) направлено 12 женщин (кистозная дисплазия почек — 6; мегацистис — 2; агенезия почек двусторонняя — 2; поликистоз, входящий в МВГР). В постнатальном периоде обратилось на консультацию 246 (68,1%) детей: потребовалась госпитализация 137 детей (38%), для наблюдения в нефроурологический центр направлено 87 детей (24,1%), 22 ребенка ушли в другие лечебные учреждения (6,1%). В наше учреждение не обращались за консультацией 111 детей (30,7%), умерли от сопутствующих заболеваний 4 младенца (1,1%).

На основании консультирования беременным выдается протокол, в котором указан порок развития, тактика по ведению новорожденного и при необходимости указывается лечебное учреждение, где предпочтительнее проводить родоразрешение.

Кроме младенцев с антенатально выявленными обструктивными уropатиями, под наблюдением находился 1551 пациент в возрасте от 0 до 6 мес (средний возраст составил 36 дней), у которых различные варианты обструктивных уropатий выявлены при постнатальном обследовании. Показаниями к обследованию в 12% случаях являлось наличие инфекционных осложнений, в 88% при динамическом наблюдении — ухудшение уродинамики, снижение показателей внутриорганного кровотока.

Анализируя результаты применения разработанного в клинике диагностического протокола, используемого у младенцев с 1998 по 2012 г., мы выявили группу пациентов, которые не требовали комплексного обследования сразу после рождения и нуждались лишь в динамическом наблюдении, поэтому был предложен переход от двухуровневого (роддом—стационар) на трехуровневый вариант (роддом—диагностический центр—стационар) оказания медицинской помощи, что позволило на 21% сократить число «неоправданных» госпитализаций. Большие возможности УЗИ позволили диагностировать различные варианты обструктивных уropатий уже в перинатальном периоде, т.е. перейти от «урологии осложнений» к «урологии пороков развития».

Постоянная работа с неонатологами роддомов позволяет нам рекомендовать проведение диагностических мероприятий на уровне роддома — это ультразвуковое исследование на 3—5-е сут жизни ребенка и сбор общего анализа мочи (**1-й этап**).

Уже на этапах дородовых консультаций формируется группа, которая может потребовать экстренного перевода ребенка в специализированный хирургический стационар. Такими *критериями перевода в стационар* являются:

- расширение лоханки более 25 мм;
- расширение мочеточника более 15 мм;
- истончение паренхимы на 60% и более с угнетением внутриорганного кровотока;
- дети с антенатально выявленным стойким расширением задней уретры;

- отсутствие самостоятельных мочеиспусканий в течение первых суток жизни;
- наличие инфекционных осложнений.

У детей с критическим расширением лоханки и мочеточника, а также при наличии инфравезикальной обструкции в постнатальном периоде широко применяется методика предварительного отведения мочи с помощью наложения пункционных нефростом под контролем УЗИ [основная доля — это гидронефрозы 4-й степени (по классификации фетальных урологов 1993 г.)]. Катетеризация мочевого пузыря при клапане задней уретры с последующим проведением трансуретральной резекции и установка низких мочеточниковых. Предварительное отведение мочи позволяет восстановить уродинамику верхних мочевых путей и оценить резервные возможности почки. Устранение инфравезикальной обструкции способствует раннему восстановлению эвакуаторной функции мочевого пузыря. Раннее дренирование позволило сократить число оргауноносящих операций на 75%.

При отсутствии показания для экстренного перевода ребенка в стационар, следующий **2-й этап** проводится амбулаторно, на базе многофункционального уронефрологического центра на 14—18-й день. На этом этапе проводится контрольное ультразвуковое исследование почек с доплерографией почечных сосудов, лабораторные методы обследования, радиоизотопное исследование, регистрация ритма спонтанных мочеиспусканий.

Комплексное обследование в условиях стационара необходимо (**3-й этап**) при расширении собирательной системы почки более 15 мм и расширении мочеточника более 8 мм, сочетающееся с уменьшением толщины паренхимы и нарушением внутриорганного кровотока и при наличии инфекционных осложнений.

Лечебно-диагностические возможности многопрофильного стационара позволяют выполнять комплексную программу урологического обследования.

Программа обследования новорожденных и детей раннего возраста включает в себя:

• **методы лабораторной диагностики.** Общий анализ крови, общий анализ мочи, определение степени бактериурии с обязательным выполнением антибиотикограммы, биохимический анализ крови, при наличии инфекционных осложнений проведение теста на прокальцитонин и С-реактивный белок;

• **ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей в сочетании с доплерографией почечных сосудов.** Исследования выполнялись на аппаратах Voluson E8 (GE) конвексными датчиками 3,0—5,0 МГц и линейными датчиками 8,0—12,0 МГц. В В-режиме определялись следующие показатели: размеры паренхимы в 3 точках при продольном сканировании со стороны спины, ее дифференцировка, состояние чашечно-лоханочной системы (размеры, толщина стенки), ширина просвета, толщина стенки мочеточника и его перистальтика. Энергетический режим позволял оценить строение сосудистого дерева, проследить кровотоки до периферических отделов коркового слоя, провести количественную оценку показателей гемодинамики и сравнить их с нормативными показателями;

• **диуретическую сонографию.** Исследование проводится в теплом помещении, после кормления ребенка. После проведения обзорного УЗИ в В-режиме и фиксации размеров лоханки или мочеточника, ребенку

внутримышечно вводится лазикс из расчета 0,5 мг/кг веса ребенка. Затем фиксируются размеры собирающей системы почки через 15 мин, 30 мин, 45 мин после введения препарата. Признаком органической обструкции является увеличение размеров лоханки или мочеточника на 50% и более от первоначального диаметра;

- **радиоизотопную сцинтиграфию** с использованием технеция 99 m ДТПК (статическая, динамическая);

- **рентгенологические методы.** Выполнялась ретроградная цистоуретрография (с использованием урографина 35%, максимальным эффективным объемом мочевого пузыря), экскреторная урография по стандартной методике или в 3Д-реконструкции на уретральном катетере (по стандартной методике, принятой у детей старшего возраста, с применением в качестве рентгеноконтрастного вещества омнипак-300);

- **регистрацию ритма спонтанных мочеиспусканий** в течение 4 ч на протяжении двух дней с определением объема остаточной мочи по данным УЗИ для оценки эвакуаторной функции мочевого пузыря;

- **ретроградную цистоуретроскопию.** Диагностическая (лечебная) осуществлялась с использованием оборудования фирмы «Storz» (Германия), с тубусом цистоскопа № 9,5—10 Ch, с рабочим каналом для иглы № 21—23G;

- **компьютерную томографию** с контрастированием для оценки анатомии порока при необходимости.

После установки диагноза «обструктивная уропатия», требующего хирургической коррекции, новорожденным и детям раннего возраста оказывалась малоинвазивная высокотехнологичная помощь.

С 2012 г. для лечения гидронефроза у младенцев применяется методика лапароскопической коррекции прилоханочного отдела мочеточника. Прооперировано 25 детей в возрасте от 24 дней до 3 мес жизни, у 2 детей в связи со слабой сократительной способностью лоханки потребовалась установка высокого мочеточникового стента в послеоперационном периоде. У 23 детей отмечена положительная динамика в сокращении размеров лоханки, увеличения толщины паренхимы, восстановления кровотока и нормализации индексов периферического сопротивления.

С января 2008 г. по декабрь 2012 г. было обследовано 111 детей (148 мочеточников) с диагнозом НРМУ. Возраст всех детей составил от 10 дней до 3 мес (средний возраст 32 дня). 31 ребенку (мочеточников 43) было выполнено эндоскопическое стентирование мочеточника низким мочеточниковым стентом с pigtail I (с нитью). Длительность стентирования составила от 1 до 3 мес. При анализе отдаленных результатов лечения эндоскопической коррекции стеноза дистального отдела мочеточника при НРМУ мы получили следующие результаты: у 76% (24 ребенка) отмечалось сокращение размеров собирающей системы почки и диаметра мочеточника на 50—70% от исходного; улучшение внутриорганного кровотока и снижение резистентных показателей по данным доплерографии почечных сосудов; у 82% (26 детей) появилась перистальтическая активность мочеточника по данным УЗИ; отсутствовали атаки пиелонефрита, отмечен рост почки. Анализ отдаленных результатов показал высокую эффективность этой методики, число открытых оперативных вмешательств снизилось в 3 раза.

С января 2008 г. по декабрь 2012 г. было обследовано 88 детей (131 мочеточник) с диагнозом «первичный ПМР» 3—5-й степени. Возраст детей на момент поступления составил от 20 дней до 8 мес (средний возраст 39 дней). С целью купирования инфекционных осложнений и профилактики развития рефлюкс-нефропатии выполнялась эндоскопическая фиксация устья мочеточника с помощью коллагена. У 17 (19%) детей через 6—8 мес после первой инъекции потребовалось повторное введение коллагена в связи с инфекционными осложнениями, обусловленными рецидивом ПМР. У 61 ребенка (73 мочеточника) рецидивов инфекционного процесса, прогрессирования рефлюкс-нефропатии не отмечалось. Эндоскопическая коррекция устья мочеточника у младенцев при коррекции первичного ПМР 3—5-й степени обладает высокой эффективностью. Общая эффективность метода составляет более 76% — исчезновение ПМР и снижение числа инфекционных осложнений, что является профилактикой хронической болезни почек.

Самая тяжелая группа — это дети с инфравезикальной обструкцией. Поражение верхних и нижних мочевых путей выявляется антенатально уже на 20-й нед беременности, однако в большинстве случаев специалисты УЗ-диагностики не понимают, какие последствия течения заболевания мы лечим в постнатальном периоде. Отсутствие эффективного антенатального мочеиспускания приводит не только к нарушению уродинамики верхних мочевых путей, но и к тяжелым нейрогенным расстройствам функции мочевого пузыря. Выполняемые нами в последние 2 года УЗИ структур спинно-мозгового канала выявляет в 67% нарушение дифференцировки спинного мозга как проявления миелодисплазии.

С января 2008 г. по декабрь 2012 г. было обследовано 26 детей (55 мочеточников) с диагнозом «клапан задней уретры». Возраст детей на момент поступления составил от 2 дней до 1 мес, средний возраст на момент поступления составил 7 дней. Отсутствие самостоятельных мочеиспусканий к концу первых суток жизни является показанием к катетеризации мочевого пузыря и перевода ребенка в хирургический стационар. Обладая техническими возможностями, мы не считаем возраст больных противопоказанием к трансуретральной резекции клапана задней уретры. Только у недоношенных детей используется предварительное дренирование мочевого пузыря.

Трансуретральная резекция уретероцеле при удвоениях собирающей системы позволяет восстановить уродинамику верхних мочевых путей и в последующем эффективно оценить функциональные возможности почки.

Обязательным этапом ведения младенцев с обструктивными уропатиями, в том числе и после оперативных вмешательств, как малоинвазивных, так и открытых, является диспансерный этап. Наблюдение, амбулаторное обследование и лечение в нефроурологическом центре, где по единому протоколу проводится оценка эффективности лечения:

- мониторинг лабораторных методов исследования — ежемесячно;
- УЗИ + доплерография 1 раз в 3—6 мес;
- РИИ статическое в 6 мес — 1 год;

- ретроградная цистография 6 мес — 1 год.

Развитие перинатальной урологии требует дальнейшего укрепления междисциплинарных связей и сотрудничества со специалистами лучевой диагностики, неонатологами родильных домов и врачами-акушерами женских консультаций. Неотъемлемой частью данного сотрудничества является информационная составляющая в виде лекций и методических рекомендаций. Проводится работа по внедрению диагностического алгоритма в других лечебных учреждениях, а также разработка и внесение изменений в нормативные документы. Проводить обязательное УЗИ почек в роддомах у новорожденных в возрасте от 3 до 5 дней жизни для выявления пороков развития, не диагностированных антенатально в связи с их большой распространенностью (к сожалению, не все роддома оснащены должествующей аппаратурой, и не всегда эти исследования проводит специалист, чаще всего врач-акушер); нормативно закрепить разночтения в приказах о прерывании беременности до 22 нед гестации и проведения антенатального консультирования беременных с пороками развития плода после 22 нед беременности.

Таким образом, изменение диагностического протокола по ведению беременных, у плодов которых выявлены признаки обструктивных уropатий, и возможность пренатального консультирования детского хирурга, позволяют уже на дородовом этапе выявить группу плодов с некорректируемыми пороками и решить вопрос о прерывании беременности, а также определить, основываясь на результатах УЗИ, показания для постнатального обследования.

Результаты обследования 1551 пациента позволяют рекомендовать переход на 3-этапное оказание медицинской помощи младенцам с обструктивными уropатиями. Внедрение стационарзамещающих технологий в лечебный протокол в рамках перинатальной урологии и в связи с расширяющимися возможностями позволит получить хорошие результаты лечения и снизить число органоносящих операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаменко, О.Б. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных аномалий мочевыделительной системы / О.Б. Адаменко, З.А. Халепа, Л.Ю. Котова // Детская хирургия. — 2006. — № 1. — С.13—14.
2. Дерюгина, Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснования тактики ведения детей в постнатальном периоде: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.А. Дерюгина. — М., 2008. — 64 с.
3. Кузовлева, Г.И. Клиническое значение исследования ренальной гемодинамики в диагностике и лечении обструкции мочевых путей у плодов, новорожденных и грудных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.И. Кузовлева. — М., 2009.
4. Диагностический алгоритм у младенцев с антенатально выявленной пиелозктазией / М.В. Левитская, Л.Б. Меновщикова, Н.В. Голоденко [и др.] // Детская хирургия. — 2012. — № 1. — С.7—11.
5. Gloor, J.M. Reflux and Obstructive Nephropathy / J.M. Gloor, V.E. Torres // Atlas of diseases of the kidney. — 2008. — Vol. 2 (8).

REFERENCES

1. Adamenko, O.B. Prenatal'naya ultrazvukovaya diagnostika vrozhdennykh anomalii mochevydelitel'noi sistemy / O.B. Adamenko, Z.A. Halepa, L.Yu. Kotova // Detskaya hirurgiya. — 2006. — № 1. — S.13—14.
2. Deryugina, L.A. Antenatal'naya diagnostika vrozhdennykh zabolevaniy mochevyvodyaschei sistemy i obosnovaniya taktiki vedeniya detei v postnatal'nom periode: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / L.A. Deryugina. — M., 2008. — 64 s.
3. Kuzovleva, G.I. Klinicheskoe znachenie issledovaniya renal'noi gemodinamiki v diagnostike i lechenii obstrukcii mochevykh putei u plodov, novorozhdennykh i grudnykh detei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / G.I. Kuzovleva. — M., 2009.
4. Diagnosticheskiy algoritm u mladencev s antenatal'no vyavlennoi pieloektaziei / M.V. Levitskaya, L.B. Menovschikova, N.V. Golodenko [i dr.] // Detskaya hirurgiya. — 2012. — № 1. — S.7—11.
5. Gloor, J.M. Reflux and Obstructive Nephropathy / J.M. Gloor, V.E. Torres // Atlas of diseases of the kidney. — 2008. — Vol. 2 (8).

© Н.А. Трескина, О.Я. Волкова, Ю.В. Петренко, В.И. Смирнова, Д.О. Иванов, 2013

УДК 616.155.302-07

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРОХИМЕРИЗМА ПО ГЕНАМ СИСТЕМЫ HLA ЛОКУСОВ А, В, С, DRB1, DQB1 МЕТОДОМ ПЦР SSP У МАТЕРЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ

НАТАЛЬЯ АЛЬБЕРТОВНА ТРЕСКИНА, научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8-812-702-68-67, e-mail: drforinfants@mail.ru

ОЛЬГА ЯРОСЛАВОВНА ВОЛКОВА, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник НИЛ онкогематологии Института гематологии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8-911-919-07-01, e-mail: volkova.oy@yandex.ru

ЮРИЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ ПЕТРЕНКО, канд. мед. наук, заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8-921-336-53-95, e-mail: alez1964@yandex.ru

ВЕРОНИКА ИГОРЕВНА СМИРНОВА, научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8-950-037-00-87, e-mail: nica_pion@mail.ru

ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8-911-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru, pediatric@pediatric.spb.ru

Реферат. Статья посвящена изучению возможности выявления феномена микрохимеризма по генам системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) локусов А, В, С, DRB1, DQB1 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора аллелеспецифических праймеров (ПЦР-SSP) у матерей и

новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) (11 пар), развивших гемолитическую болезнь новорожденного (ГБН) (9 пар), после операции наружного акушерского поворота плода (4 пары), от женщин со злокачественным образованием (1 пара) и аутоиммунной тромбоцитопенией (1 пара). Из 52 изучаемых образцов крови микрохимеризм был выявлен в 17 (33%) случаях. В группе детей с развившейся ГБН и их матерей микрохимеризм встречался в 9 (50%) образцах, в группе детей со ЗВУР и их матерей — в 5 (23%). После операции «наружный акушерский поворот плода», фетальный химеризм наблюдался в 1 (13%) случае. В 2 (100%) образцах крови матери с аутоиммунной тромбоцитопенией и ее новорожденного обнаружили микрохимеризм, а в паре ребенок—мать со злокачественным новообразованием химерные гены не были найдены. Химерные гены удалось выявить только в локусах А, В, С и DRB1 системы HLA. Химеризм в локусе DQB1 в исследуемых образцах не наблюдался.

Ключевые слова: микрохимеризм, типирование по системе HLA методом ПЦР SSP.

THE POSSIBILITY OF MICROCHIMERISM IDENTIFYING BY HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 TYPING BY PCR-SSP IN THE MOTHERS AND NEONATES

NATAYA A. TRESKINA, OLGA YA. VOLKOVA, YURY V. PETRENKO, VERONICA I. SMIRNOVA, DMITRY O. IVANOV

Abstract. The article presents the possibility of microchimerism phenomenon detection in the genes of HLA loci A, B, C, DRB1, DQB1 by PCR-SSP in mothers and newborns with IUGR (11 pairs), hemolytic disease of the newborn (HDN) (9 pairs), after external rotation of the fetus (4 pairs) from women with malignancy (1 pair) and immune thrombocytopenia (1 pair). Out of 52 blood samples microchimerism was detected in 17 (33%) cases. In the group of mothers and children with HDN microchimerism was revealed in 9 (50%) samples and in the group with IUGR in 5 (23%). After the external rotation of fetus chimerism was observed in 1 (13%) case. In 2 (100%) samples of mother-child pair with autoimmune thrombocytopenia microchimerism was found in both samples, and in the couple child—mother with malignancy chimeric genes were not found. Chimeric genes were able to identify only at loci A, B, C, and DRB1 of HLA system. Chimerism in the DQB1 locus, was not observed in our samples.

Key words: microchimerism, typing for HLA system by PCR SSP.

Введение. В настоящее время клеточные механизмы взаимосвязи между внутриутробной жизнью плода и предрасположенностью новорожденного к развитию различных заболеваний до конца не выяснены. В современной медицине широко применяется термин «химеризм», означающий приобретение чужеродной генетической составляющей, например в результате трансплантации органов, гемотрансфузии и т.д. Микрохимеризм — присутствие в организме человека не более 1% чужеродных клеток от всех клеток индивидуума. Микрохимеризм может наблюдаться во время беременности, после переливания крови, трансплантации стволовых клеток и солидных органов.

Случаи трансплацентарного обмена клетками были обнаружены еще С.Г. Schmorl et al. в 1893 г. Фетальные клетки были обнаружены в легких женщины, умершей от эклампсии [1]. В дальнейшем, в 1960 и 1970 гг., обнаружили присутствие фетальных лейкоцитов в материнском кровотоке [2—4]. В 1979 г. L.A. Herzenberg et al. впервые обнаружили фетальные лейкоциты у женщины уже на 15-й нед беременности [5]. Также известны случаи обратного переноса клеток от матери к плоду. A.G. Reynolds в 1955 г. и W.L. Freedman et al. в 1960 г. описали случаи трансплацентарного переноса метастатических клеток меланомы к плоду [6—7].

Изначально считалось, что перенос материнских клеток в кровотоки плода (материнский микрохимеризм) возникает только в 1% случаев. Однако в дальнейшем, в 1995 г., J.M. Hall et al. обнаружили материнские клетки в 22% образцов пуповинной крови [8]. В 1999 г. S. Maloney et al. благодаря технологиям, основанных

на применении ПЦР, увеличили частоту обнаружений до 40% [9].

В настоящее время известно, что фетальный микрохимеризм (перенос клеток плода в кровотоки матери), включая стволовые клетки, возможен уже на ранних стадиях беременности вскоре после имплантации и нарастает по мере прогрессирования беременности. После родов количество фетальных клеток уменьшается, но их можно обнаружить и спустя десятилетия [10, 11]. Персистенция материнского микрохимеризма была изначально выявлена у детей с тяжелыми иммунодефицитами [12]. Позже, в 1999 г., S. Maloney et al. обнаружили персистенцию материнского микрохимеризма в крови здоровых новорожденных и людей в возрасте от 9 до 49 лет [9]. Повышенная частота материнского микрохимеризма определяется в случае рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития (ЗВУР), а также после операции наружного акушерского поворота плода [13]. В мировой литературе представлен ряд исследований, в которых материнский микрохимеризм чаще выявлялся у больных детей с неонатальным волчаночным синдромом, системной склеродермией, ювенильным дерматомиозитом, диабетом I типа, в сравнении с контрольной группой [14—17]. Высокий уровень материнского микрохимеризма характерен также для детей, развивших гемолитическую болезнь новорожденного (ГБН). При этом одним из методов лечения является операция заменного переливания крови (ЗПК) и/или гемотрансфузия, приводя к дополнительному риску возникновения явления микрохимеризма.

Целью нашего исследования было изучение возможности выявления микрохимеризма по генам системы HLA локусов А, В, С, DRB1, DQB1 методом

ПЦР-SSP у матерей и новорожденных, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А. Алмазова».

Материал и методы. В данное исследование были включены 26 матерей и их новорожденные дети со ЗВУР (11), ГБН (9), после операции наружный акушерский поворот плода (4), от женщин со злокачественным образованием (1) и аутоиммунной тромбоцитопенией (1). Было взято 52 образца крови в стерильные пробирки с ЭДТА. У женщин исследовали венозную кровь, у новорожденных в 9 случаях использовали пуповинную кровь, а в 17 — венозную. Минимальный объем образца составлял 2 мл. Образцы крови до исследования хранились в морозильной камере при температуре -40°C . ДНК выделяли автоматическим методом с помощью процессора магнитных частиц Thermo Scientific KingFisher 96 и набора реактивов AGATA («Protrans», Германия) по методике производителя. Рабочий диапазон концентраций ДНК составлял 1—100 нг/мл. Полученные образцы ДНК использовали в нативном виде в течение 2 нед (температура хранения $+4^{\circ}\text{C}$) или же замораживали для более длительного хранения при -20°C . HLA-типирование локусов А, В, С, DRB1, DQB1 осуществляли методом ПЦР-SSP базового разрешения с помощью наборов реагентов «Protrans» (Германия) с детекцией результатов в агарозном геле.

Результаты и их обсуждение. При анализе полученных результатов обнаружено, что из 52 изучаемых образцов крови микрохимеризм по генам системы HLA был выявлен в 17 (33%) случаях (табл. 1).

Из них химеризм в пуповинной крови был обнаружен в 3 образцах (18%), в венозной крови новорожденных — в 6 (35%) образцах, а в венозной материнской крови — в 7 (41%). Одновременно у матери и новорожденного микрохимеры были выявлены в 13 (77%) случаях. Только у матери микрохимеризм определяли в 1 (6%) случае, а только у новорож-

денного — в 2 (12%) случаях. В группе матерей и детей с ГБН микрохимеризм встречался в 9 (50%) образцах из 18. Из 22 образцов в группе со ЗВУР химерные гены выявлены в 5 (23%). Из 8 образцов крови матерей и детей после наружного акушерского поворота плода, химеризм наблюдался в 1 (13%). В 2 (100%) образцах крови матери с аутоиммунной тромбоцитопенией и ее новорожденного обнаружили микрохимеризм, а в паре ребенок—мать со злокачественным новообразованием химерные гены не были найдены. Заметим также, что в группе ГБН из 9 выявленных микрохимер, 8 были выявлены попарно у матери и новорожденного.

Химерные гены удалось выявить только в локусах А, В, С и DRB1 системы HLA (табл. 2). Химеризм в локусе DQB1 в исследуемых образцах не наблюдался.

В 14 (82%) случаях из всех выявленных химеризм встречался в локусе HLA С, при этом в 2 случаях он сочетался с химерой в локусе В, а в одном — с химерами в локусах А и В системы HLA. Следует отметить, что химеризм в локусе DRB1 в обоих случаях его обнаружения был изолированным. Он не сочетался ни с одним другим геном и обнаруживался либо в крови матери, либо в крови ребенка. Микрохимеры в генах всех локусов (А, В, С) I класса системы HLA были выявлены только в 1 образце пуповинной крови, при этом в крови матери они не обнаружены. Выявление химеризма в локусе С кроме того наблюдалось еще в 6 образцах крови новорожденного и в 7 образцах крови матери. При этом в 4 случаях явление микрохимеризма по генам этого локуса наблюдалось у матери и ее новорожденного одновременно.

Заключение. Полученные нами данные позволяют говорить о возможности выявления микрохимеризма по генам системы HLA локусов А, В, С, DRB1 в образцах крови матерей и их новорожденных детей методом ПЦР-SSP. Полученные результаты согласуются с данными литературы о широком

Таблица 1

Выявление микрохимеризма по генам системы HLA в различных группах

Группа	Всего образцов	Обнаружено химер	Химер у детей	Химер у матерей	Химер в пуповинной крови
Наружный поворот плода	8	1	0	1	0
ЗВУР	22	5	1	1	3
ГБН	18	9	4	5	0
Аутоиммунная тромбоцитопения	2	2	1	1	0
Злокачественное новообразование	2	0	0	0	0

Таблица 2

Выявление микрохимеризма по генам системы HLA в различных локусах

Показатель	HLA локус А	HLA локус В	HLA локус С	HLA локус DRB1	HLA локус DQB1
Количество выявленных химер	1	3	12	2	0
Количество сочетанных химер	1	2	3	0	0
Пуповинная кровь	1	1	1	0	0
Венозная кровь новорожденных	0	0	6	1	0
Венозная кровь матери	0	0	7	1	0

распространении микрохимеризма у матерей и их новорожденных детей с синдромом задержки внутриутробного развития и с гемолитической болезнью новорожденного. Данные об отсутствии микрохимеризма по генам локуса DQB1 системы HLA в изучаемых группах нуждаются в подтверждении на большем количестве материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Schmorl, G.* Pathologisch-anatomische Untersuchungen uber Puerperal-Eklampsie / G. Schmorl. — Leipzig: Verlag von F.C.W. Vogel, 1893. — 107 p.
2. *Walknowska, J.* Practical and theoretical implications of fetamaternat lymphocyte transfer / J. Walknowska, F.A. Conte, M.M. Grumbach // *Lancet*. — 1969. — Vol. 1, № 7606. — P.1119—1122.
3. *Schroder, J.* Fetal lymphocytes in the maternal blood / J. Schroder, A. Delachapelle // *Blood*. — 1972. — Vol. 39, № 2. — P.153—162.
4. *Schroder, J.* Fetal leukocytes in the maternal circulation after delivery: cytological aspects / J. Schroder, A. Tthlikainen, A. Delachapelle // *Transplantation*. — 1974. — Vol. 17, № 4. — P.346—354.
5. Fetal Cells in the Blood of Pregnant Women: Detection and Enrichment by Fluorescence-Activated Cell Sorting / L.A. Herzenberg, D.W. Bianchi, J. Schroder [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1979. — Vol. 76, № 3. — P.1453—1455.
6. *Reynolds, A.G.* Placental metastasis from malignant melanoma; report of a case / A.G. Reynolds // *Obstet. Gynecol.* — 1955. — Vol. 6, № 2. — P.205—209.
7. *Freedman, W.L.* Placental metastasis. Review of the literature and report of a case of metastatic melanoma / W.L. Freedman, F.J. McMahon // *Obstet. Gynecol.* — 1960. — Vol. 16. — P.550—560.
8. Detection of maternal cells in human umbilical cord blood using fluorescence in situ hybridization / J.M. Hall, P. Lingenfelter, S.L. Adams [et al.] // *Blood*. — 1995. — Vol. 86, № 7. — P.2829—2832.
9. Microchimerism of maternal origin persists into adult life / S. Maloney, A. Smith, D.E. Furst [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104, № 1 — P.41—47.
10. Quantitation of genomic DNA in plasma and serum samples: higher concentrations of genomic DNA found in serum than in plasma / T.H. Lee, L. Montalvo, V. Chrebtow [et al.] // *Transfusion*. — 2001. — Vol. 41, № 2. — P.276—282.
11. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy / K. O'Donoghue, J. Chan, J. Delafuente [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364, № 9429. — P.179—182.
12. Identification by HLA typing of intrauterine derived maternal T cells in four patients with severe combined immunodeficiency / M.S. Pollack, D. Kirpatrick, D. Kapoor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307, № 11. — P.662—666.
13. Fetal cells in maternal blood of pregnancies with severe fetal growth restriction / R. Al-Mufti, C. Lees, G. Albaiges [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15, № 1. — P.218—221.
14. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: Studies of healthy women and women with scleroderma / N.C. Lambert, T.D. Erickson, Z. Yan [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50, № 3. — P.906—914.
15. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis / A.M. Reed, Y.J. Picornell, A. Harwood, D.W. Kredish // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356, № 9248. — P.2156—2157.
16. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies / C.M. Artlett, R. Ramos, S.A. Jiminez [et al.] // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356, № 9248. — P.2155—2156.

17. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism / J.L. Nelson, K.M. Gillespie, N.C. Lambert [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104, № 5. — P.1637—1642.

REFERENCES

1. *Schmorl, G.* Pathologisch-anatomische Untersuchungen uber Puerperal-Eklampsie / G. Schmorl. — Leipzig: Verlag von F.C.W. Vogel, 1893. — 107 p.
2. *Walknowska, J.* Practical and theoretical implications of fetamaternat lymphocyte transfer / J. Walknowska, F.A. Conte, M.M. Grumbach // *Lancet*. — 1969. — Vol. 1, № 7606. — P.1119—1122.
3. *Schroder, J.* Fetal lymphocytes in the maternal blood / J. Schroder, A. Delachapelle // *Blood*. — 1972. — Vol. 39, № 2. — P.153—162.
4. *Schroder, J.* Fetal leukocytes in the maternal circulation after delivery: cytological aspects / J. Schroder, A. Tthlikainen, A. Delachapelle // *Transplantation*. — 1974. — Vol. 17, № 4. — P.346—354.
5. Fetal Cells in the Blood of Pregnant Women: Detection and Enrichment by Fluorescence-Activated Cell Sorting / L.A. Herzenberg, D.W. Bianchi, J. Schroder [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1979. — Vol. 76, № 3. — P.1453—1455.
6. *Reynolds, A.G.* Placental metastasis from malignant melanoma; report of a case / A.G. Reynolds // *Obstet. Gynecol.* — 1955. — Vol. 6, № 2. — P.205—209.
7. *Freedman, W.L.* Placental metastasis. Review of the literature and report of a case of metastatic melanoma / W.L. Freedman, F.J. McMahon // *Obstet. Gynecol.* — 1960. — Vol. 16. — P.550—560.
8. Detection of maternal cells in human umbilical cord blood using fluorescence in situ hybridization / J.M. Hall, P. Lingenfelter, S.L. Adams [et al.] // *Blood*. — 1995. — Vol. 86, № 7. — P.2829—2832.
9. Microchimerism of maternal origin persists into adult life / S. Maloney, A. Smith, D.E. Furst [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104, № 1 — P.41—47.
10. Quantitation of genomic DNA in plasma and serum samples: higher concentrations of genomic DNA found in serum than in plasma / T.H. Lee, L. Montalvo, V. Chrebtow [et al.] // *Transfusion*. — 2001. — Vol. 41, № 2. — P.276—282.
11. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy / K. O'Donoghue, J. Chan, J. Delafuente [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364, № 9429. — P.179—182.
12. Identification by HLA typing of intrauterine derived maternal T cells in four patients with severe combined immunodeficiency / M.S. Pollack, D. Kirpatrick, D. Kapoor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307, № 11. — P.662—666.
13. Fetal cells in maternal blood of pregnancies with severe fetal growth restriction / R. Al-Mufti, C. Lees, G. Albaiges [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15, № 1. — P.218—221.
14. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: Studies of healthy women and women with scleroderma / N.C. Lambert, T.D. Erickson, Z. Yan [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50, № 3. — P.906—914.
15. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis / A.M. Reed, Y.J. Picornell, A. Harwood, D.W. Kredish // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356, № 9248. — P.2156—2157.
16. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies / C.M. Artlett, R. Ramos, S.A. Jiminez [et al.] // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356, № 9248. — P.2155—2156.
17. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism / J.L. Nelson, K.M. Gillespie, N.C. Lambert [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104, № 5. — P.1637—1642.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГЕННАДИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ ТРУФАНОВ, докт. мед. наук, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ ФОКИН, докт. мед. наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, профессор, директор Института перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России
ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ РЯЗАНОВ, докт. мед. наук, профессор, руководитель научно-исследовательской группы функциональных и лучевых методов диагностики в перинатологии Института перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России
ВИКТОР ВЛАДИМИРОВИЧ ИПАТОВ, канд. мед. наук, врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии клиники рентгенодиагностики кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, тел.: 8-911-761-21-92, e-mail: mogidin@mail.ru
МАРИЯ ЮРЬЕВНА СКВОРЦОВА, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии клиники рентгенодиагностики кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ НЕСТЕРОВ, врач общей практики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
ГУЛЬНАЗ КАМАЛЬДИНОВНА САДЫКОВА, врач ультразвуковой диагностики клиники рентгенодиагностики кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА МИХАЙЛОВСКАЯ, канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы функциональных и лучевых методов диагностики в перинатологии Института перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Реферат. В обзоре рассмотрены современные представления об особенностях применения методов лучевой диагностики в педиатрии. Изложена основная семиотика наиболее часто встречающихся патологических изменений скелета, центральной нервной системы, систем органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, с указанием методических аспектов применения рентгенографии, ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: рентгенография, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

PECULIARITY OF METHODS' APPLICATION OF IMAGING MODALITIES USED IN PEDIATRIC PRACTICE

GENNADY E. TRUFANOV, VLADIMIR A. FOKIN, DMITRIY O. IVANOV, VLADIMIR V. RIAZANOV, VICTOR V. IPATOV, MARIA YU. SKVORTSOVA, DMITRIY V. NESTEROV, GULNAZ K. SADYKOVA, EKATERINA M. MIKHAYLOVSKAYA

Abstract. In this review modern considerations about peculiarities of imaging modalities used in pediatric practice are presented. The main patterns of the most common pathologies of bones, central nervous system, respiratory system, gastrointestinal tract and liver, cardiovascular system and urinary tract are shown and methodical aspects of using conventional radiography, sonography, computed tomography and magnetic resonance imaging are pointed out.

Key words: conventional radiography, sonography, computed tomography and magnetic resonance imaging.

Актуальность проблемы. Одним из существенных факторов, влияющих на характер и исход лечебных мероприятий, является полная и своевременная диагностика различных заболеваний у детей. Это особенно актуально на ранних стадиях заболевания, когда адекватная терапия может в значительной степени повлиять на характер развития патологического процесса [1, 2].

Основными ограничениями применения рентгенографического исследования у детей являются высокая лучевая нагрузка, низкая специфичность и разрешающая способность.

Компьютерная томография является важной специальной методикой лучевого исследования, применение которой позволяет существенно повысить информатив-

ность рентгенологической диагностики заболеваний у детей [2, 3, 4].

Методами выбора в педиатрической практике являются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография ввиду отсутствия ионизирующего излучения [2, 5, 6].

Магнитно-резонансная томография является безопасным методом, обладающим хорошим тканевым контрастом и возможностью многоплоскостного исследования [2, 7].

Особенности лучевой диагностики патологических изменений системы скелета у детей

Несмотря на внедрение новых методик обследования костно-мышечной системы в последние годы, методом выбора остается рентгенография. При этом

лучевая нагрузка минимальная, в то же время данный метод исследования является информативным и широко доступным. Особенно это важно при травматических повреждениях [2].

В большинстве случаев при травмах обследование следует начинать с рентгенографии; другие методы лучевой диагностики применяются по необходимости (с целью получения дополнительной информации). Полное исследование скелета нужно выполнять при подозрении на политравму, гистиоцитоз Лангерганса и оценке степени дисплазии скелета. При специфических клинических состояниях дополнительную информацию можно получить при использовании других методов лучевой диагностики.

Ультразвуковое исследование является доступным, безопасным и высокоспецифичным. Данный метод позволяет проводить дифференциальную диагностику кистозных изменений и солидных образований, оценить состояние костей свода черепа, размеры родничков, состояние позвоночного столба. При исследовании в режиме цветового доплеровского картирования можно определить наличие и оценить состояние и особенности кровотока. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов является скрининговым для диагностики их дисплазии [8, 9, 10]. Также данный метод может применяться для выявления рентгенонегативных инородных тел. Другие показания к выполнению ультразвукового исследования включают мягкотканые образования, скопление жидкости под надкостницей, патологические изменения хрящевых структур, повреждение сухожилий, сосудистые мальформации.

Компьютерная томография обладает лучшим мягкотканым контрастом по сравнению с рентгенографией. Данный метод позволяет выполнять многоплоскостные реконструкции, таким образом, можно оценивать сложные переломы.

Рентгеновская компьютерная томография показана при дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых поражений костей (таких, как остеоид остеома, секвестры, изменения надкостницы при нарушении целостности кортикального слоя) [4].

Магнитно-резонансная томография широко применяется при диагностике опухолевых заболеваний конечностей и позвоночника, при травматическом и инфекционном поражении суставов, а также мягких тканей; опухолей костей. Основным преимуществом данного метода является возможность оценить состояние спинного и костного мозга.

Исследование следует начинать с применения T1-последовательности, чтобы не пропустить метастатическое поражение костного мозга.

Методы радионуклидной диагностики включают: скинтиграфию скелета (показания: поиск метастазов, травматическое поражение, стрессовые переломы, спондилолиз, остеомиелит, остеоид остеома, асептический некроз), исследование с лейкоцитами, меченными ^{67}Ga и ^{111}In (остеомиелит или инфекционное поражение) и позитронно-эмиссионную томографию с 19-фтордезоксиглюкозой (опухоли костей и мягких тканей, метастатические поражения) [11].

Особенности лучевой диагностики патологических изменений центральной нервной системы у детей

Благодаря активному внедрению современных методов исследования центральной нервной системы появилась возможность прижизненно диагностировать

патологические состояния, которые ранее диагностировались только на аутопсии. Стала возможной диагностика перинатальных повреждений головного мозга, в том числе и аномалий развития, являющихся основной причиной психоневрологической инвалидности и младенческой смертности, которые ранее выявлялись только патоморфологически. Своевременная диагностика церебральных нарушений позволяет определять стратегию и тактику лечения, контролировать его эффективность, прогнозировать дальнейшее развитие ребенка и исходов заболевания, расширяет возможности медико-генетического консультирования.

В неонатологии и неврологии раннего возраста применяются три основных метода *лучевой диагностики*: ультразвуковое исследование (нейросонография), магнитно-резонансная томография и компьютерная томография.

Нейросонография применяется довольно широко, так как обладает рядом очевидных преимуществ. Оборудование является сравнительно недорогим и портативным, что и определяет его роль как метода выбора для проведения дальнейших исследований. Однако данная методика имеет существенные ограничения: нейросонография может проводиться только у очень маленьких детей, имеющих акустические окна — роднички. Информация о базальных отделах мозга и структурах задней черепной ямки, полученная этим методом, часто является недостаточной [12].

Компьютерная томография позволяет получить полную информацию о состоянии структур головного мозга. Для правильной оценки анатомических структур и выявления возможных аномалий необходимо хорошее пространственное разрешение, для чего в большинстве случаев необходимо выбирать небольшую толщину срезов (0,5 см) у новорожденных и детей первого года жизни, учитывая небольшой размер головного мозга. При необходимости уточнения обнаруженных изменений в области интереса можно получать срезы толщиной 2 мм. Чаще исследование проводится в аксиальной плоскости, но в зависимости от полученных результатов исследование может дополняться получением томограмм в других плоскостях. Для этого голову ребенка максимально разгибают и фиксируют с помощью специальных подголовников. При подозрении на опухоли, артериовенозные мальформации, а также выявления капсулы абсцесса может проводиться повторное исследование с применением контрастных препаратов. При этом разрешено использовать только неионные контрастные вещества «Омнипак» или «Ультравист».

Новорожденным компьютерную томографию можно проводить после кормления без наркоза и премедикации. В случае необходимости применения седативных препаратов при исследовании должен присутствовать анестезиолог и проводится контроль жизненных функций организма ребенка. Кабинет КТ должен быть оснащен всем необходимым для проведения реанимационных мероприятий.

Магнитно-резонансная томография является наиболее сложной методикой нейровизуализации, при этом она обладает высокой чувствительностью, что позволяет хорошо дифференцировать структуры головного мозга.

При проведении магнитно-резонансной томографии детям до 1 года используются общепринятые импульсные последовательности (спиновое эхо, градиентное

эхо и инверсия-восстановление) и быстрые импульсные последовательности для проведения МР-миелографии (быстрое спиновое эхо, турбоспиновое эхо, последовательности для получения T2-взвешенных изображений с подавлением свободной жидкости и жировой ткани). Применение быстрых импульсных последовательностей позволяет сократить время исследования. Необходимо кормить детей непосредственно перед исследованием, что позволяет избежать применения седативных препаратов.

Время релаксации тканей головного и спинного мозга у новорожденных и детей до 1 года больше, чем у детей старшего возраста или у взрослых. Поэтому для достижения оптимального тканевого контраста требуется увеличение времени релаксации (TR) и времени эхо (TE), а для последовательностей типа быстрого спинного эхо и турбоспинного эхо — увеличение размерности серии эхо-сигналов, собираемых за одно возбуждение (турбофактор, или фактор ускорения).

При оценке полученных томограмм необходимо учесть особенности миелинизации белого вещества головного мозга у детей первого года жизни. При этом значения интенсивности сигнала от тканей мозга обратные по сравнению с детьми старше двух лет (на T2-взвешенных изображениях более интенсивный сигнал дает белое вещество, а на T1-взвешенных изображениях — серое вещество).

При проведении магнитно-резонансной томографии больным с опухолями головного мозга исследование дополняется сканированием с внутривенным введением контрастного вещества (чаще применяют «Омнискан» или «Магневист») [7].

Особенности лучевой диагностики патологических изменений дыхательной системы у детей

Рентгенография органов грудной полости является самым частым видом лучевого исследования, которое выполняется в детском возрасте [13].

Поражения дыхательных путей у детей встречается чаще, чем у взрослых. Выделяют три основных категории патологических изменений дыхательных путей у детей. Они включают: острый стеноз верхних дыхательных путей, сдавление нижних дыхательных путей извне и обструктивное апноэ во сне [14].

Острый стеноз верхних дыхательных путей в большинстве случаев проявляется как стридорозное дыхание на вдохе. Большинство патологических состояний в данной категории имеют воспалительную природу.

Дифференциальная диагностика острого стеноза верхних дыхательных путей проводится с крупом (средний возраст — 1 год), воспалением надгортанника (средний возраст — 14 лет), экссудативным трахеитом (средний возраст — 6—10 лет), заглоточным абсцессом (средний возраст — 6—12 мес). Чем в более позднем возрасте развивается патологическое состояние, тем тяжелее оно протекает.

При воспалении надгортанника отмечается утолщение контуров надгортанника, возникает симптом «большого пальца», а также утолщение и выбухание кпереди черпаловидно-надгортанного складок. Увеличение толщины мягких тканей позади глотки (не должна превышать толщину тела одного позвонка) может отмечаться при развитии абсцесса в данной области. Признаки утолщения мягких тканей данной области могут наблюдаться у детей раннего возраста при неполном разгибании шеи [15].

Сдавление нижних дыхательных путей извне у детей проявляется стридорозным дыханием. Состояние обычно ухудшается при приеме пищи, приступах апноэ, носовом дыхании, рецидивирующих инфекциях.

Дифференциальный диагноз проводится с различными аномалиями развития (такими, как двойная дуга аорты, правосторонняя дуга аорты с добавочной подключичной артерией, добавочная левая подключичная артерия, деформации грудной клетки) [13].

На аксиальных срезах при компьютерной томографии дыхательные пути, расположенные в грудной полости, имеют округлую или овальную форму. Перепончатая стенка трахеи (задняя) может быть уплощенной. При небольшом диаметре и округлой форме трахеи следует подозревать наличие полных колец трахеи. При уменьшении переднезаднего размера трахеи следует думать о наличии компрессии трахеи извне или от трахеомалиции. При рентгенографии следует оценивать диаметр трахеи на всем ее протяжении в прямой и боковой проекциях. При сужении трахеи, определяемом в боковой проекции, следует подозревать наличие сосудистых аномалий [16].

Обструктивное апноэ во сне у детей встречается довольно часто. Может возникать вследствие ряда причин. Они включают увеличение аденоидных и небных миндалин, анатомические и динамические нарушения дыхательных путей. Лучше всего данные изменения можно выявить при магнитно-резонансной томографии во сне. Показаниями к выполнению МРТ являются персистирующее или рецидивирующее обструктивное апноэ во сне. При этом можно выявить увеличение аденоидных, язычных и небных миндалин, глоссоптоз, гипофарингеальный коллапс аномальное утолщение мягкого неба. В норме у спящего ребенка на киноизображениях просвет дыхательных путей остается относительно постоянным (т.е. не выявляется их полный коллапс). Нормальный переднезадний размер аденоидных миндалин не превышает 12 мм. Небные миндалины определяются на рентгенограммах в боковой проекции в виде мягкотканых образований округлой формы, окружающих мягкое небо. Язычные миндалины можно визуализировать у основания языка на T2-взвешенных изображениях. После тонзилэктомии и аденоидэктомии язычные миндалины могут увеличиваться в размерах и вызывать развитие обструктивного апноэ [16].

Аномалии развития легких. С развитием пренатального ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии большинство аномалий развития легких диагностируется еще до рождения. Таким образом, можно максимально скорректировать перинатальный период у таких пациентов. В таких случаях постнатальное исследование выполняется в основном для подтверждения диагноза и планирования последующего хирургического лечения. Компьютерная томография для пренатальной диагностики новообразований легких выполняется в режиме КТ-ангиографии, так как в большинстве случаев данные образования имеют смешанную этиологию [16].

Врожденные мальформации бронхов при пренатальном исследовании определяются в виде мультикистозных образований с различным количеством жидкости и/или газа в кистах. Постнатальная компьютерная томография выполняется только в тех случаях, когда при рентгенографии патологические изменения не определяются.

Легочная секвестрация определяется в виде солидного образования, локализованного в нижней доле, с системным артериальным типом кровоснабжения. КТ-ангиографию следует выполнять до уровня верхних полюсов почек [16].

Бронхогенные кисты определяются в виде мягкотканых или жидкостных образований, локализованных в средостении или средних отделах легких.

Приобретенные заболевания легких у новорожденных. Анамнез является ключевым фактором при диагностике данной группы заболеваний. У недоношенных детей могут определяться *болезни, связанные с дефицитом сурфактанта* (определяется уменьшение объема легочной ткани и диффузные зернистые очаги; у таких детей очень велик риск развития интерстициальной эмфиземы легких); *бронхолегочная дисплазия* характеризуется наличием ретикулярных изменений; у таких пациентов велик риск развития рецидивирующих инфекций в первые 2 года жизни. У доношенных детей чаще всего встречаются: *пневмония новорожденных* (проявляется в виде неоднородного уплотнения легочной ткани в околокорневой зоне, в большинстве случаев сопровождающееся развитием экссудативного плеврита); *аспирация мекония* (проявляется наличием двустороннего выраженного уплотнения легочной ткани с эмфизематозными легкими в дистальных отделах и небольшим экссудативным плевритом; у таких пациентов велик риск развития пневмоторакса); *транзиторное тахипноэ* у новорожденных (проявляется в виде наличия полосовидных теней в околокорневых зонах); *хилоторакс* (следует подозревать при наличии плеврального выпота, особенно у детей с лимфангиэктазией, лимфангиоматозом) [13].

Типичные инфекционные поражения легких у детей. Самой главной целью при обследовании пациентов детского возраста является *выявление или исключение пневмонии*. Инфекционные поражения легких у детей могут проявляться по-разному. Вирусные поражения легких проявляются в виде участков уплотнения легочной ткани в околокорневых и околобронхиальных зонах, сопровождающихся появлением транзиторной эмфиземы легочной ткани. Пневмония определяется в виде округлого объемного образования в легком, имеющего четкие ровные контуры. При парапневмоническом выпоте и эмпиеме диагноз в основном ставится на основании данных клинического обследования, рентгенографии и ультразвукового исследования. Иногда пневмония может осложняться развитием полостей деструкции (вызывается *Staphylococcus aureus*) с последующим возникновением бронхолегочного свища [17].

У детей соотношение длины и ширины воздухоносных путей отличается от такового у взрослых: трахея и бронхи короче и шире, а мелкие бронхи — более узкие [14, 15].

В настоящее время разработаны симптомокомплексы, характерные для бронхопневмонии, плевропневмонии и интерстициальной пневмонии. Установлены отличительные КТ-признаки различных патогенетических вариантов пневмонии [14].

В практическом отношении важным является определение преимуществ высокоразрешающей компьютерной томографии в выявлении бронхоэктазов, туберкулеза, грибковых заболеваний легких у детей, а также КТ-ангиографии для выявления зон некроза, оценки внутригрудных лимфоузлов, рас-

познавания сосудистых и комплексных аномалий развития легких.

Показанием для проведения компьютерной томографии у детей с воспалениями легких является несоответствие клинических и рентгенологических данных, а также развитие осложнений, предполагаемых по данным клинического и рентгенологического обследования.

Компьютерная томография позволяет более детально определить объем, характер и распространенность патологических изменений в легочной ткани, что способствует повышению эффективности дифференциальной диагностики пневмоний у детей, прежде всего с туберкулезом легких, грибковыми и паразитарными заболеваниями, аномалиями развития органов дыхания.

Образования средостения у детей. Исследование в аксиальной плоскости позволяет врачу-рентгенологу определить точную локализацию и морфологию объемного образования. Тимус может иметь довольно большие размеры у детей младше 5 лет, при этом следует обращать внимание на волнообразный контур, симптом «паруса» и контуры близлежащих сосудов. Лимфома обычно проявляется в виде крупного образования переднего средостения, кальцинаты для нее не характерны (ПЭТ является специфичным и чувствительным методом). Опухоли зародышевых клеток также чаще всего локализируются в переднем средостении и могут содержать жир и кальцинаты (тератома). Нейробластома в большинстве случаев располагается в заднем средостении [14].

Очаги в легких неинфекционного генеза. Первичные опухоли легких у детей встречаются редко, в то время как метастазы являются самыми частыми злокачественными новообразованиями, выявляемыми в легких. В легкие чаще всего метастазируют остеосаркома, саркома Юинга, гепатобластома, мягкотканые саркомы, опухоль Вильмса, опухоли яичка и щитовидной железы. Плеврорегочная бластома проявляется в виде крупного неоднородного образования с кистозными включениями и мягкотканым компонентом. Артериовенозные мальформации легких являются наследственной геморрагической телеангиоэктазией и могут проявляться в виде очагового образования в легких. Бронхиальная обструкция может развиваться вследствие попадания в дыхательные пути инородного тела, наличия объемного образования внутри или вне дыхательных путей (при исследовании пациента в положении лежа на боку, определяется асимметричная эмфизема легких).

Травматические повреждения грудной клетки у детей. Крайне важно для врача-рентгенолога выявить признаки жестокого обращения с детьми. При этом часто определяются множественные синяки и ссадины по всему телу, множественные переломы ребер (чаще в задних отделах) у детей младше 3 лет.

Интерстициальные заболевания легких у детей. Данная группа заболеваний редко встречается у детей. У детей с астмой при рентгенологическом исследовании органов грудной полости патологические изменения обычно не выявляются (иногда может определяться перераздувание легочной ткани и утолщение стенок бронхов — КТ). Облитерирующий бронхолит чаще всего проявляется локальной эмфиземой, уменьшением калибра легочных артерий, бронхоэктазией и умеренным утолщением стенок бронхов [13].

Особенности лучевой диагностики патологических изменений пищеварительной системы у детей

Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта включает: снимок пищевода в боковой проекции (на левом боку), снимок пищевода в прямой проекции (на спине), снимок 12-перстной кишки в боковой проекции (на правом боку), снимок 12-перстной кишки в прямой проекции (1-е прохождение контрастного вещества для оценки состояния места соединения 12-перстной кишки с тощей) и луковичи 12-перстной кишки.

При ирригоскопии может применяться ретроградное введение контрастного вещества (через прямую кишку).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости является информативным, безопасным, доступным методом исследования органов брюшной полости у детей. Позволяет выявить инвагинацию, аномалии гепатобилиарной системы, оценить состояние печени, селезенки, поджелудочной железы, сосудов брюшной полости, а также определить локализацию и объем свободной жидкости.

При компьютерной томографии органов брюшной полости можно применять различные протоколы исследования. Применение внутривенного или перорального контрастирования значительно повышает информативность объемного сканирования.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости обладает хорошим контрастным разрешением. Возможно применение МР-холангиографии, МР-энтерографии, МР-спектроскопии. При этом в большинстве случаев не требуется введения контрастного вещества.

Дифференциальная диагностика. Кишечная непроходимость у новорожденных подразделяется на высокую (незавершенный поворот и заворот средней кишки; атрезия/мембрана/стеноз 12-перстной кишки — симптом 2 пузырей; атрезия тощей кишки — симптом 3 пузырей) и низкую (болезнь Гиршпрунга, наличие переходной зоны; мекониевая непроходимость — микрочолон с множественным дефектами наполнения).

У недоношенных детей чаще встречаются атрезия пищевода или трахеопищеводный свищ; некротизирующий энтероколит, пневматоз и пневмоперитонеум.

При наличии рвоты следует подозревать у ребенка гипертрофический стеноз привратника. При рвоте с примесью желчи необходимо срочное рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта для оценки степени незавершенного поворота или заворота средней кишки (нетипичное расположение места соединения 12-перстной кишки с тощей).

Типичные причины развития кишечной непроходимости у детей включают аппендицит (диаметр аппендикса превышает 6 мм, воспалительные изменения в периаппендикулярных тканях), спайки (при оперативном вмешательстве в анамнезе), инвагинация (чаще возникает в возрасте от двух месяцев до трех лет), при ультразвуковом исследовании в большинстве случаев определяется симптом «мишени» или «псевдопочки»; грыжи, Меккелев дивертикул [18].

Выявление патологических изменений в печени. У детей младше 5 лет чаще определяются гепатобластомы, гемангиомы, мезенхимальные гамартомы и метастатические поражения. Для детей старше 5 лет более характерными являются печеночно-клеточный

рак, недифференцированная эмбриональная саркома, аденома печени, очаговая гиперплазия, инфекционные и метастатические поражения. В селезенке у детей чаще всего можно выявить кисты, инфаркты, гемангиомы, инфекционные поражения и гранулематозные заболевания (гистоплазмоз, туберкулез, саркоидоз.) В поджелудочной железе у детей могут быть выявлены панкреатобластомы, солидные или папиллярные эпителиальные новообразования, псевдокисты. Первичным методом диагностики в данном случае является ультразвуковое исследование, в большинстве случаев определяются единичные или множественные объемные образования. Уточнить диагноз можно при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

Особенности лучевой диагностики патологических изменений сердечно-сосудистой системы у детей

Методом выбора в диагностике патологических изменений сердечно-сосудистой системы у детей является ультразвуковое исследование [19].

Ультразвуковое исследование сердца включает два метода — *эхокардиографию* и *доплеровское исследование*. Уровень возможностей современных ультразвуковых аппаратов позволяет оценить анатомическое и функциональное состояние тканей сердца и гемодинамику. При этом возможно выполнить неинвазивную оценку размеров клапанного аппарата, полостей сердца и выявить наличие внутрисердечных шунтов крови, что позволяет диагностировать большинство аномалий развития и заболеваний сердца у детей [20, 21]. В традиционной эхокардиографии используют ультразвуковые секторные датчики: у новорожденных и детей грудного возраста с частотой 5—7 МГц, у детей до 3 лет и детей с астеничным телосложением — 4—5 МГц, у детей старше 3 лет, подростков — 2—4 МГц [22].

В педиатрии используются следующие позиции: продольная парастернальная, апикальная четырехкамерная, парастернальная сосудистая, супрастернальная и подгрудинная.

Компьютерную томографию проводят после операции по поводу пороков сердца, для визуализации некомпактного миокарда и коронарных артерий [22].

Магнитно-резонансная томография у детей используется для диагностики кардиомиопатий и миокардитов и связанных с ними фиброзных изменений в миокарде и для оценки наличия выпота в перикарде [23, 24].

Компьютерную томографию и *магнитно-резонансную томографию* сердца используют для диагностики и оценки размеров опухолей. Хотя следует признать, что зачастую можно лишь констатировать факт опухоли и лишь с некоторой долей вероятности судить о ее гистологическом строении. Окончательный ответ дает биопсия [22].

Особенности лучевой диагностики патологических изменений мочеполовой системы у детей

Ультразвуковое исследование является основным методом оценки состояния мочеполовой системы у детей. Телосложение детей позволяет наилучшим образом визуализировать органы мочеполовой системы [25].

Экскреторная цистоуретрография (во время мочеиспускания) преимущественно применяется для исключения везикоуретерального рефлюкса, но также

она помогает выявить нисходящую дисфункцию и другие причины развития рецидивирующих инфекционных процессов. Для выполнения данного исследования необходима асептическая катетеризация мочевого пузыря [26].

Метод *радионуклидной диагностики (сцинтиграфия)* является вторым методом по частоте применения после ультразвукового исследования в педиатрической практике. Данные методы диагностики позволяют оценить физиологическую функцию мочевыводящей системы, а не только анатомические изменения. При всех изотопных исследованиях необходимо внутривенное введение радиофармпрепарата, именно по этой причине необходимо получить согласие пациента или его законных представителей на проведение исследования. Сканирование почек с диуретиком широко применяется для динамической оценки прогрессирования гидронефроза или оценки эффективности хирургического лечения.

Изотопная цистография преимущественно используется для выявления и динамического наблюдения за везикоуретеральным рефлюксом. Сканирование кортикального слоя почек является более чувствительным и специфичным методом диагностики пиелонефрита по сравнению с ультразвуковым исследованием. Исследование клубочковой фильтрации крайне важно выполнять пациентам с хронической почечной недостаточностью, нуждающимся в выполнении химиотерапии.

Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать органы мочевыводящей системы в 3 плоскостях. МР-урография применяется довольно широко благодаря возможности определения экскреторной функции почек. Недостатком магнитно-резонансного исследования является его чувствительность к движению пациентов, поэтому в большинстве случаев у детей требуется седация. Основными преимуществами магнитно-резонансной томографии при обследовании детей является его безопасность, т.е. отсутствие ионизирующего излучения [27].

Компьютерная томография имеет ограничения при применении в педиатрической практике. В основном используется для диагностики травматических поражений, мочекаменной болезни и онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дворяковский, И.В.* Ультразвуковая анатомия здорового ребенка / И.В. Дворяковский. — М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2009. — 384 с.
2. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство / А.Ю. Васильев, М.В. Выключ, Е.А. Зубарева [и др.]; под ред. А.Ю. Васильева, С.К. Тернового. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 368 с.
3. *Kmietowicz, Z.* Computed tomography in childhood and adolescence is associated with small increased risk of cancer / Z. Kmietowicz // *BMJ*. — 2013. — Vol. 346. — P.33—48.
4. Pediatric CT: strategies to lower radiation dose / C. Zacharias, A.M. Alessio, R.K. Otto [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2013. — Vol. 200, № 5. — P.950—956.
5. *Bruyn, R.* Pediatric ultrasound: how, why and when / R. Bruyn. — Edinburgh: Elsevier, 2005. — 374 p.
6. Ультразвуковые методы исследования в неонатологии: учеб.-метод. пособие / под ред. Л.И. Ильенко, Е.А. Зубарева, В.В. Митькова. — М.: РГМУ-РМАПО, 2002. — 76 с.
7. Ринкк, П.А. Магнитный резонанс в медицине / П.А. Ринкк // Основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу: пер. с англ. В.Е. Сеницына, Д.В. Устюжанина; под ред. В.Е. Сеницына. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 256 с.
8. *Callahan, M.J.* Musculoskeletal ultrasonography of the lower extremities in infants and children / M.J. Callahan // *Pediatr. Radiol.* — 2013. — Vol. 43. — P.8—22.
9. Variations in the use of diagnostic criteria for developmental dysplasia of the hip / A. Roposch, L.Q. Liu, E. Protopapa [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2013. — Vol. 471(6). — P.1946—1954.
10. The value of ultrasonic diagnosis in the management of vascular complications of supracondylar fractures of the humerus in children / V.M. Benedetti, P. Farsetti, O. Martinelli [et al.] // *Bone Joint. J.* — 2013. — Vol. 95(5). — P.694—698.
11. Role of three-phase bone scintigraphy in paediatric osteoid osteoma eligible for radiofrequency ablation / M.F. Villani, P. Falappa, M. Pizzoferro [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* — 2013. — Vol. 34(7). — P.638—644.
12. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга. Детская ультразвуковая диагностика / К.В. Ватолин; под общ. ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватоллина. — М.: Видар, 2001. — С.8—103.
13. Chest radiographs in infants hospitalized for acute bronchiolitis: real information or just irradiation? / A. Carsin, G. Gorincour, V. Bresson [et al.] // *Arch. Pediatr.* — 2012. — Vol. 19(12). — P.1308—1315.
14. Evaluation of pediatric thoracic disorders: comparison of unenhanced fast-imaging-sequence 1.5-T MRI and contrast-enhanced MDCT / S.B. Gorkem, A. Coskun, A. Yikilmaz [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2013. — Vol. 200(6). — P.1352—1357.
15. *Baez, J.C.* Chest wall lesions in children / J.C. Baez, E.Y. Lee, R. Restrepo, R.L. Eisenberg // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2013. — Vol. 200(5). — P.402—419.
16. To X-ray or not to x-ray? Screening asymptomatic children for pulmonary TB: a retrospective audit / A. Gwee, A. Pantazidou, N. Ritz, M. Tebruegge [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2013. — № 98(6). — P.401—404.
17. *Ильина, Н.А.* Возможности компьютерной томографии в диагностике воспалительных заболеваний легких у детей / Н.А. Ильина. — СПб., 2002. — 120 с.
18. *Herliczek, T.W.* Utility of MRI after inconclusive ultrasound in pediatric patients with suspected appendicitis: retrospective review of 60 consecutive patients / T.W. Herliczek, D.W. Swenson, W.W. Mayo-Smith // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2013. — Vol. 200(5). — P. 969—973.
19. Diagnosis and management of vascular anomalies / C. Philandrianos, N. Degardin, D. Casanova [et al.] // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* — 2011. — Vol. 3. — P.241—253.
20. *Cantinotti, M.* Nomograms for blood flow and tissue Doppler velocities to evaluate diastolic function in children: a critical review / M. Cantinotti, L. Lopez // *Am. Soc. Echocardiogr.* — 2013. — № 26(2). — P.126—141.
21. *Fetal Echocardiography. A practical guide / L. Allan, A.C. Cook, I.C. Huggon.* — Cambridge University Press, 2009. — 259 p.
22. Echocardiography and coronary CT angiography imaging of variations in coronary anatomy and coronary abnormalities in athletic children: detection of coronary abnormalities that create a risk for sudden death / A. Attili, A.K. Hensley, F.D. Jones [et al.] // *Echocardiography.* — 2013. — № 30(2). — P.225—233.
23. Magnetic resonance imaging findings of isolated right ventricular hypoplasia / H. Kim, E.A. Park, W. Lee [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* — 2012. — Vol. 28(2). — P.149—152.
24. Pediatric echocardiography quality improvement / L. Lopez // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2012. — Vol. 25(12). — P.22—23.
25. *Курзанцева, О.М.* Использование различных методов лучевой диагностики у детей с патологией почек и мочевыводящих путей / О.М. Курзанцева, А.Л. Мурашковский // *Медицинский журнал «SonoAce-Ultrasound».* — 2006. — № 15. — С.32—37.

26. Value of sonography in the diagnosis of mild, moderate and severe vesicoureteral reflux in children / A. Adibi, A. Gheysari, A. Azhir [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. — 2013. — Vol. 24(2). — P.297—302.
27. Терновой, С.К. Диагностические возможности и клиническое применение МР-урографии / С.К. Терновой, Ю.Г. Аляев, В.Е. Синицын [и др.] // Медицинская визуализация. — 2001. — № 2. — С.72—77.

REFERENCES

1. *Dvoryakovskii, I.V.* Ul'trazvukovaya anatomiya zdorovogo rebenka / I.V. Dvoryakovskii. — M.: ООО «Firma STROM», 2009. — 384 s.
2. *Lučevaya diagnostika v pediatrii: nacional'noe rukovodstvo* / A.Yu. Vasil'ev, M.V. Vyklyuk, E.A. Zubareva [i dr.]; pod red. A.Yu. Vasil'eva, S.K. Ternovogo. — M.: GEOTAR-Media, 2010. — 368 s.
3. *Kmietowicz, Z.* Computed tomography in childhood and adolescence is associated with small increased risk of cancer / Z. Kmietowicz // BMJ. — 2013. — Vol. 346. — P.33—48.
4. *Pediatric CT: strategies to lower radiation dose* / C. Zacharias, A.M. Alessio, R.K. Otto [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. — 2013. — Vol. 200, № 5. — P.950—956.
5. *Bruyn, R.* Pediatric ultrasound: how, why and when / R. Bruyn. — Edinburgh: Elsevier, 2005. — 374 p.
6. *Ul'trazvukovye metody issledovaniya v neonatologii: ucheb.-metod. posobie* / pod red. L.I. Il'enko, E.A. Zubareva, V.V. Mit'kova. — M.: RGMU-RMAPO, 2002. — 76 s.
7. *Rinkk, P.A.* Magnitnyi rezonans v medicine / P.A. Rinkk // Osnovnoi uchebnik Evropeiskogo foruma po magnitnomu rezonansu: per. s angl. V.E. Sinicyna, D.V. Ustyuzhanina; pod red. V.E. Sinicyna. — M.: GEOTAR-MED, 2003. — 256 s.
8. *Callahan, M.J.* Musculoskeletal ultrasonography of the lower extremities in infants and children / M.J. Callahan // Pediatr. Radiol. — 2013. — Vol. 43. — P.8—22.
9. *Variations in the use of diagnostic criteria for developmental dysplasia of the hip* / A. Roposch, L.Q. Liu, E. Protopapa [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2013. — Vol. 471(6). — P.1946—1954.
10. *The value of ultrasonic diagnosis in the management of vascular complications of supracondylar fractures of the humerus in children* / V.M. Benedetti, P. Farsetti, O. Martinelli [et al.] // Bone Joint. J. — 2013. — Vol. 95(5). — P.694—698.
11. *Role of three-phase bone scintigraphy in paediatric osteoid osteoma eligible for radiofrequency ablation* / M.F. Villani, P. Falappa, M. Pizzoferro [et al.] // Nucl. Med. Commun. — 2013. — Vol. 34(7). — P.638—644.
12. *Ul'trazvukovaya diagnostika zaboлевaniy golovnogo mozga. Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika* / K.V. Vatolin; pod obsch. red. M.I. Pykova, K.V. Vatolina. — M.: Vidar, 2001. — S.8—103.
13. *Chest radiographs in infants hospitalized for acute bronchiolitis: real information or just irradiation?* / A. Carsin, G. Gorincour, V. Bresson [et al.] // Arch. Pediatr. — 2012. — Vol. 19(12). — P.1308—1315.
14. *Evaluation of pediatric thoracic disorders: comparison of unenhanced fast-imaging-sequence 1.5-T MRI and contrast-enhanced MDCT* / S.B. Gorkem, A. Coskun, A. Yikilmaz [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. — 2013. — Vol. 200(6). — P.1352—1357.
15. *Baez, J.C.* Chest wall lesions in children / J.C. Baez, E.Y. Lee, R. Restrepo, R.L. Eisenberg // AJR Am. J. Roentgenol. — 2013. — Vol. 200(5). — P.402—419.
16. *To X-ray or not to x-ray? Screening asymptomatic children for pulmonary TB: a retrospective audit* / A. Gwee, A. Pantazidou, N. Ritz, M. Tebruegge [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2013. — № 98(6). — P.401—404.
17. *Il'ina, N.A.* Vozmozhnosti komp'yuternoi tomografii v diagnostike vospalitel'nyh zaboлевaniy legkih u detei / N.A. Il'ina. - SPb., 2002. - 120 s.
18. *Herliczek, T.W.* Utility of MRI after inconclusive ultrasound in pediatric patients with suspected appendicitis: retrospective review of 60 consecutive patients / T.W. Herliczek, D.W. Swenson, W.W. Mayo-Smith // AJR Am. J. Roentgenol. — 2013. — Vol. 200(5). — P. 969—973.
19. *Diagnosis and management of vascular anomalies* / C. Philandrianos, N. Degardin, D. Casanova [et al.] // Ann. Chir. Plast. Esthet. — 2011. — Vol. 3. — P.241—253.
20. *Cantinotti, M.* Nomograms for blood flow and tissue Doppler velocities to evaluate diastolic function in children: a critical review / M. Cantinotti, L. Lopez // Am. Soc. Echocardiogr. — 2013. — № 26(2). — P.126—141.
21. *Fetal Echocardiography. A practical guide* / L. Allan, A.C. Cook, I.C. Huggon. — Cambridge University Press, 2009. — 259 p.
22. *Echocardiography and coronary CT angiography imaging of variations in coronary anatomy and coronary abnormalities in athletic children: detection of coronary abnormalities that create a risk for sudden death* / A. Attili, A.K. Hensley, F.D. Jones [et al.] // Echocardiography. — 2013. — № 30(2). — P.225—233.
23. *Magnetic resonance imaging findings of isolated right ventricular hypoplasia* / H. Kim, E.A. Park, W. Lee [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. — 2012. — Vol. 28(2). — P.149—152.
24. *Pediatric echocardiography quality improvement* / L. Lopez // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2012. — Vol. 25(12). — P.22—23.
25. *Kurzanceva, O.M.* Ispol'zovanie razlichnyh metodov lučevoi diagnostiki u detei s patologiei pochek i močevyvyvodyaschih putei / O.M. Kurzanceva, A.L. Murashkovskii // Medicinskii zhurnal «SonoAce-Ultrasound». — 2006. — № 15. — S.32—37.
26. Value of sonography in the diagnosis of mild, moderate and severe vesicoureteral reflux in children / A. Adibi, A. Gheysari, A. Azhir [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. — 2013. — Vol. 24(2). — P.297—302.
27. *Ternovoi, S.K.* Diagnosticheskie vozmozhnosti i klinicheskoe primeneniye MR-urografii / S.K. Ternovoi, Yu.G. Alyaev, V.E. Sinicyн [i dr.] // Medicinskaya vizualizaciya. — 2001. — № 2. — S.72—77.

ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ (обзор литературы)

ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА ВИНОГРАДОВА, канд. мед. наук, доцент, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных БУ «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия, тел. 48-56-20, e-mail: vinir1@rambler.ru

Реферат. Представлен анализ данных литературы по особенностям состояния дыхательной системы у недоношенных новорожденных и методах коррекции.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, искусственная вентиляция легких, респираторный дистресс-синдром, сурфактант.

POSTNATAL ADAPTATION RESPIRATORY SYSTEM IN PREMATURE INFANTS AND CORRECTION (literature review)

IRINA V. VINOGRADOVA

Abstract. The analysis of the literature on the specifics of the respiratory system in preterm infants and methods of correction.

Key words: preterm infants, ventilation, distress of respiratory syndrome, surfactant.

Дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах, большую часть которых можно предотвратить или купировать [5, 17]. Наиболее частой причиной, ведущей нередко к летальному исходу, является респираторный дистресс-синдром (РДС) у новорожденных [27]. Как известно, в развитии этого синдрома важную роль играет дефицит сурфактанта, синтезируемого альвеолоцитами II типа легких, определяя показатели перинатальной и младенческой смертности, а также инвалидности у детей, родившихся раньше срока [7, 27]. По данным А.Г. Антонова, Е.Н. Байбариной, В.А. Гребенникова (2000), показатели неонатальной смертности от РДС колеблются от 20 до 95% [1].

Сурфактант — это комплексное образование, состоящее из фосфолипидов и специфических сурфактантассоциированных белков. Он обладает многими функциями: стимулирует фагоцитоз альвеолярных макрофагов, стабилизирует альвеолоциты, агрегирует бактерии и вирусы, снижает темпы развития системной воспалительной реакции (СВР). Однако важнейшей функцией сурфактанта является предотвращение полного коллапса альвеол в период выдоха, что обусловлено его способностью создавать поверхностное натяжение. Сурфактант начинает синтезироваться внутриутробно с 26-й нед гестации [15]. Отсюда одной из причин дефицита сурфактанта оказывается недоношенность и незрелость систем, обеспечивающих его синтез. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении ребенка [6].

Сурфактант начинает вырабатываться у плода альвеолоцитами II типа и образует на поверхности альвеол тонкую пленку, уменьшающую поверхностное натяжение. Дефицит сурфактанта приводит к спадению альвеол, формированию ателектазов. Вследствие этого снижается на 25—35% от нормального легочный комплаенс, функциональная остаточная емкость, дыхательный объем и жизненная емкость легких. Возрастает мертвое анатомическое пространство, а также соотношение мертвого анатомического пространства к легочному объему. Сопrotивляемость дыхательных путей при этом остается нормальной. Увеличивается работа дыхания. Возникает внутрилегочное шунтирование с прогрессирующей гипоксемией и, как следствие этого, нарастает гиповентиляция и респираторный ацидоз [15].

До недавнего времени основным методом борьбы с дыхательной недостаточностью при РДС являлась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), относящаяся к инвазивным методам лечения [1, 6, 13]. Однако проведение ИВЛ наряду с благоприятным влиянием нередко вызывает структурно-функциональные изменения легких, системы сурфактанта и способствует развитию осложнений (бронхолегочной дисплазии — БЛД), а также может быть причиной баро- и волюмотравмы легких: пневмоторакса, пневмомедиастинума, интерстициальной эмфиземы [14, 23]. У детей с экстремально низкой массой тела ИВЛ существенно повышает риск геморрагических поражений центральной нервной системы (ЦНС) [16]. По неблагоприятному влиянию на организм новорожденного ребенка традиционная ИВЛ приравнивается к инвазивным методам лечения [9]. Так как ИВЛ может не только улучшить, но и осложнить

течение РДС, на сегодняшний день основной задачей является предупреждение повреждений легких, вызванных вентиляцией.

Одним из способов предупреждения тяжелой дыхательной недостаточности и снижения потребности в ИВЛ детей с РДС является ранняя заместительная терапия препаратами экзогенного сурфактанта. С середины 80-х гг. для лечения РДС за рубежом начали применять синтетические и природные препараты легочного сурфактанта. В России препараты сурфактанта появились в середине 1990-х гг. Большинство аспектов использования сурфактанта были проверены в многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях, многие из которых были подвергнуты метаанализу. Доказано, что терапия препаратами сурфактанта и ее использование с целью профилактики или лечения у детей с риском развития РДС снижает частоту пневмоторакса и неонатальную смертность [30].

На сегодняшний день существуют несколько стратегий применения препаратов сурфактанта, из них ведущее значение отдается профилактической терапии. Сверхраннее введение препаратов (от первого искусственного вдоха до первых 5 мин жизни), раннее введение в течение первых 10—15 мин жизни, отсроченное введение и терапевтическое введение при развитии клинических проявлений РДС [9]. В зарубежных источниках термин «профилактическое введение сурфактанта» подразумевает все случаи введения в первые 15 мин жизни. Европейские рекомендации по ведению РДС пересмотра 2010 г. предусматривают профилактическое применение сурфактанта у детей менее 26 нед гестации, а также у всех недоношенных с клиникой РДС, потребовавших интубации в родильном зале [2, 9].

В 2009 г. А.Р. Киртбая в своем исследовании показала, что профилактическое (сверхраннее) введение препарата «Курсурф» (первые 20 мин жизни) у детей, родившихся на сроке менее 31 нед гестации, снижает потребность в проведении ИВЛ в 2,4 раза, при этом частота развития массивных ВЖК (3—4-й степени) уменьшается 4,3 раза по сравнению с ранним (от 20 мин до 6 ч) терапевтическим и отсроченным (более 6 ч) терапевтическим применением заместительной терапии сурфактантом (Poractant Alfa), и в качестве лечебного препарата при уже развившемся РДС [18].

В скандинавских странах все большее распространение получает метод INSURE: IN — intubation (интубация), SUR — surfactant (сурфактант), E — extubation (экстубация) [28]. Этот метод предусматривает лишь кратковременную интубацию для введения сурфактанта и последующий перевод на самостоятельное дыхание с использованием постоянного положительного давления в дыхательных путях с переменным потоком [21, 10]. Однако это означает, что должны быть интубированы 100% новорожденных 22—27 нед гестации [8]. В случаях, когда у недоношенного ребенка с первой минуты жизни имеются показания для проведения ИВЛ, определенными клиническими преимуществами обладает маневр «продленного раздувания легких», выполняемый до начала традиционной искусственной вентиляции. Известно, что для наиболее эффективного расправления альвеол и формирования функциональной остаточной емкости легких у недоношенных, первые вдохи требуют большего давления и продолжительности, чем последующие. Маневр «прод-

ленного раздувания» представляет собой «стартовый искусственный вдох» продолжительностью 15—20 с давлением 20 см вод.ст. [2]. Однако, снижая летальность от РДС, сурфактантная терапия не снимает потребности в искусственной вентиляции легких или других методах респираторной поддержки [10] и, по данным М.М. Vode (2009) и др., за 20 лет эры применения сурфактанта количество детей не уменьшилось, а возросло [21]. В последние несколько лет проведен ряд исследований, которые не подтвердили преимуществ профилактического введения сурфактанта детям с ЭНМТ перед ранним использованием nCPAP. По мнению W.A. Engle (2008), F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora et al. (2010), на фоне nCPAP и INSURE до 30—35% недоношенных новорожденных требовали в последующем интубации, проведения ИВЛ и повторного введения сурфактанта [21, 25].

Постоянный поиск дифференцированного подхода к лечению РДС у недоношенных привел к широкому распространению в Европе и США метода MIST [24], когда сразу после рождения недоношенному ребенку с массой при рождении менее 1000 г проводится неинвазивная вентиляция через маску, при необходимости пациент переводится на CPAP-терапию. На фоне CPAP-терапии под прямой ларингоскопией в трахею вводится тонкий зонд и проводится болюсное введение сурфактанта [8, 24]. По мнению Д.О. Иванова, О.Г. Капустина, Т.К. Мавропуло (2013), к 10-й мин ребенок должен быть респираторно стабилен. Подобная тактика позволяет уменьшить количество интубаций и предупредить использование без необходимости сурфактанта у недоношенных с минимальными дыхательными расстройствами [8]. При этом стирается грань между профилактическим и лечебным введением сурфактанта.

В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются различные методы вентиляции: триггерная, высокочастотная и др. По данным зарубежной литературы, применение таких методик способствует уменьшению длительности искусственной вентиляции легких, быстрой адаптации гемодинамики. В течение последних лет наметились устойчивые тенденции при проведении искусственной вентиляции легких, такие как временный отказ от стремления к нормализации газообмена и других показателей гомеостаза в пользу «пермиссивной гиперкапнии» [19], применение неинвазивной вентиляции, вместо традиционной CPAP-терапии [19]. V. Bhandari, N.N. Finer (2009) доказали, что раннее применение неинвазивной вентиляции у младенцев способствует снижению смертности и частоты БЛД (43% vs 67%) и существенно позволяет снизить частоту осложнений респираторной терапии у детей с ЭНМТ при рождении. Использование неинвазивной вентиляции снижает количество реинтубаций и используется как метод лечения апноэ недоношенных [19].

По мнению Е.Н. Байбариной, А.Г. Антонова, О.В. Ионова (2006), альтернативой механической ИВЛ у новорожденных детей во многих случаях является аппаратный метод поддержания положительного давления на выдохе при самостоятельном дыхании (CPAP) через носовые канюли. Применение CPAP у недоношенных детей с РДС позволяет избежать ИВЛ примерно в 30% случаев [12].

С профилактической целью у недоношенных детей применяется биназальный CPAP при имеющемся самостоятельном дыхании через устройство, создающее

вариабельный поток в зависимости от потребности пациента. Это позволяет более эффективно, чем другие способы спонтанного дыхания под постоянным давлением на выдохе (СДППД), увеличивать функциональную остаточную емкость легких и поддерживать стабильное давление в дыхательных путях, облегчая новорожденному как вдох, так и выдох. Канюли для проведения СРАР устанавливаются в родильном зале сразу после рождения и санации ротоглотки [3]. Таким образом, не все недоношенные новорожденные, у которых развился РДС, требуют обязательной интубации, проведения ИВЛ и лечебного введения сурфактанта [27].

При отсутствии дыхания или при нерегулярном дыхании проводится масочная вентиляция с давлением на вдохе 20 см вод.ст. (может при неэффективности увеличиваться до 30—35 см вод.ст. у детей с весом более 1500 г) и положительным давлением на выдохе 4—5 см вод.ст. При этом вентиляция проводится с частотой 50—60 в мин и FiO_2 не более 60%, а соотношение вдоха к выдоху составляет 1:2. Длительность эффективной масочной ИВЛ не нормирована. Исключения составляют дети менее 27 нед гестации, у которых при отсутствии самостоятельного дыхания интубация выполняется не позднее третьей минуты жизни [4].

При появлении самостоятельного дыхания накладываются назальные канюли и устанавливается стартовое давление на выдохе 4—5 см вод.ст. и FiO_2 21—25%. Применение постоянного положительного давления на выдохе даже у глубоко недоношенных пациентов запускает каскад рефлекторных реакций, в подавляющем большинстве случаев стимулирующих регулярное самостоятельное дыхание. В этом случае ребенок на СРАР переводится в палату интенсивной терапии для продолжения лечения. При неэффективности масочной ИВЛ в течение 60 с (снижении ЧСС менее 100 в 1 мин) показана интубация трахеи и проведение ИВЛ. У пациентов с гестационным возрастом менее 29 нед при проведении масочной ИВЛ нежелательно увеличивать давление на вдохе более 20 см вод.ст. из-за опасности повреждения незрелой легочной ткани [2].

По данным рандомизированных исследований, проведение СРАР через биназальные канюли или назальную маску обеспечивает наименьшую работу дыхания у новорожденного. Метод СРАР относится к неинвазивным методам вентиляции, позволяющий снизить потребность в искусственной вентиляции легких в 2,2 раза, независимо от профилактического применения сурфактанта [9], сократить количество дней, проведенных недоношенным в отделениях реанимации, уменьшить количество осложнений при проведении оксигенотерапии. При проведении новорожденному метода СРАР обязательна постановка зонда в желудок для декомпрессии [3, 4]. Стандартный алгоритм изменения параметров СРАР может применяться при любом способе проведения данной методики. Основным условием лечения с применением СРАР является наличие самостоятельного дыхания. Терапию начинают с 4 см вод.ст. Далее, в зависимости от реакции больного на применение постоянного расправляющего давления, следует изменять параметры. Если состояние ребенка не улучшается, возможно увеличение положительного давления в конце вдоха на 1 см вод.ст. до 5—6 см вод.ст. Следующим шагом может быть увеличение фракции кислорода во вдыхаемой смеси. При стабилизации

состояния больного оставляют на СРАР в течение нескольких часов или дней и продолжают мониторировать основные витальные функции. По мере стабилизации состояния первым шагом является уход от высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси, а затем снижается положительное давление в конце выдоха [3, 5].

Одна из современных разработок в области респираторной терапии новорожденных — высокочастотная осцилляционная искусственная вентиляция легких (ВЧО ИВЛ) — эффективный метод лечения дыхательной недостаточности, который снижает до минимума риск летальных исходов и инвалидизации новорожденных. Сообщения о первых экспериментальных работах по проведению ВЧО ИВЛ относятся к 1993—1995 гг. В нашей стране практическое использование аппаратов ВЧО ИВЛ начато в 1998 г. [11, 13]. ВЧО ИВЛ называется ИВЛ с частотой дыхания 150—3000 в мин. В практической работе наиболее часто используется частота дыхания от 300 до 1200 в мин (5—20 Гц). Целью применения ВЧО ИВЛ является достижение оптимального легочного объема и уменьшения больших перепадов дыхательного объема и давления в дыхательных путях, характерных для традиционной ИВЛ. Экспериментальные исследования показали, что ВЧО ИВЛ приводит к меньшим повреждениям легких, чем стандартные режимы ИВЛ. Главная задача при проведении ИВЛ — выбор оптимального среднего давления в дыхательных путях с целью предотвращения ателектазирования или перерасдутия легких. В настоящее время применение ВЧО ИВЛ не рекомендуется как рутинный метод ИВЛ у новорожденных, но в случае сохранения у больного на традиционной ИВЛ ацидоза, гиперкапнии, гипоксемии, при тяжелой баротравме перевод его на ВЧО ИВЛ нередко бывает эффективен. Поддерживая постоянным объем легочных единиц, при раннем применении после рождения, ВЧО ИВЛ может сохранить эндогенный пул сурфактанта и таким образом снизить необходимость применения экзогенного сурфактанта или его введение в повторных дозах [13].

Несмотря на достаточно широкое внедрение в интенсивную неонатологию неинвазивного СРАР, СРАР с вариабельным потоком, традиционная ИВЛ пока остается основным методом лечения дыхательной недостаточности у глубоко недоношенных новорожденных. Не во всех регионах Российской Федерации отработаны механизмы коррекции и выбора тактики респираторной поддержки и сурфактантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Принципы ведения новорожденных с РДС / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, В.А. Гребенников [и др.]; под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГОУ ВУН НЦ, 2002. — 80 с.
2. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / А.Г. Антонов, О.А. Борисевич, А.С. Буркова [и др.] // Методическое письмо Минздрава России от 16.12.2011 № 15-0/10/2-11336; под ред. Е.Н. Байбариной, Д.С. Детьяревой, В.И. Широковой. — М., 2011. — С.71.
3. Байбарина, Е.Н. Раннее применение назального СДППД с вариабельным потоком у недоношенных со сроком гестации 28—32 недели / Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, О.В. Ионов // Журнал интенсивная терапия. — 2006. — № 2. — С.96—98.
4. Диагностика и лечение респираторного дистресс-синдрома (РДС) недоношенных / Е.Н. Байбарина, А.М. Верещинский, К.Д. Горелик [и др.] // Журнал интенсивная терапия. — 2007. — № 2. — С.30—36.

5. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование) / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.Я. Волгина [и др.]. — М.: ООО «Информпресс-94», 2001. — 188 с.
6. Володин, Н.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. — 2003. — № 2. — С. 11—15.
7. Володин, Н.П. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: метод. рекомендации / Н.П. Володин; под ред. Н.Н. Володина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: РАСПМ, 2009. — 34 с.
8. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22—27 недель / Д.О. Иванов [и др.]; под ред. Д.О. Иванова, Д.Н. Суркова. — СПб.: Информ-Навигатор, 2013. — 132 с.
9. Киртбая, А.Р. Оптимизация подходов к респираторной терапии новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Р. Киртбая. — М., 2009. — 24 с.
10. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 4. — С. 8—11.
11. Любименко, В.А. Высоочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии: руководство / В.А. Любименко, А.В. Мостовой, С.Л. Иванов. — М., 2002. — 125 с.
12. Паршин, Е.В. Постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые канюли (назальный СРАР) в профилактике и лечении респираторного дистресса у новорожденных: пособие для врачей / Е.В. Паршин, Ю.С. Александрович. — Петрозаводск, 2007. — 41 с.
13. Фомичев, М.В. Респираторная поддержка в неонатологии / М.В. Фомичев. — Екатеринбург: Уральское книжное издательство, 2002. — 150 с.
14. Лечение нарушений дыхания у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Л.Е. Цыпин, Л.И. Ильенко, Н.А. Сувальская [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 2. — С. 45—48.
15. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 1. — 608 с.
16. Шаламов, В.Ю. Оценка эффективности триггерной искусственной вентиляции легких в лечении новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук / В.Ю. Шаламов. — М., 2000. — 131 с.
17. Современные проблемы выхаживания маловесных детей / Г.В. Яцык, Г.М. Дементьева [и др.] // Педиатрия. — 1991. — № 5. — С. 5—9.
18. Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant / E. Bancalari, T. Moral // Biology of the neonate. — 2001. — Vol. 80, № 1. — P.7—13.
19. Bhandari, V. Using early (S)NIPPV, with or without surfactant administration, especially in the youngest infants at the highest risk for adverse outcome / V. Bhandari // J. Perinatol. — 2010. — Vol. 30. — P.505.
20. Blanckmon, L.R. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants / L.R. Blanckmon, E.F. Bell, W.A. Engle // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109, № 2. — P.330—338.
21. Outcomes of extreme prematurity. A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart / M.M. Bode, D.B. D'Eugenio, N. Forsyth [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124. — P.866—874.
22. Bohlin, K. Surfactant metabolism in the newborn: the impact of ventilation strategy and lung disease / K. Bohlin. — Stockholm: Karolinska Institute, 2005. — 124 p.
23. Comparison outcomes of surfactant therapy in respiratory distress syndrome in two periods / U. Chotigeat, N. Promwong, W. Kanjanapattanakul [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. — 2008. — № 91(3). — P.109—114.
24. Dargaville, P.A. Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on CPAP / P.A. Dargaville, A. Aiyappan // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonat. Ed. — 2011. — Vol. 96. — P.243—248.
25. Engle, W.A. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonat / W.A. Engle // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121, № 2. — P.419—432.
26. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome / D. Sweet [et al.] // J. Perinat. Med. — 2007. — Vol. 35. — P.175—186.
27. Greenough, A. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants / A. Greenough, A.D. Milner, G. Dimitriou // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2002. — Issue 1. — [DOI: 10.1002/14651858.CD000456.pub2].
28. Lindwall, R. Respiratory distress syndrome aspects of inhaled nitric oxide, surfactant and nasal CPAP / R. Lindwall. — Stockholm: Karolinska Institute, 2005. — P.3—13.
29. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants / F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora [et al.] // Pediatrics. — 2010. — Vol. 1. — P.1402—1409.
30. Soll, R.F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants / R.F. Soll // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — Issue 2. — CD000511.

REFERENCES

1. Principy vedeniya novorozhdennyh s RDS / A.G. Antonov, E.N. Baibarina, V.A. Grebennikov [i dr.]; pod red. N.N. Volodina. — M.: GOU VUN NC, 2002. — 80 s.
2. Intensivnaya terapiya i principy vyhazhivaniya detei s ekstremal'no nizkoi i ochen' nizkoi massoi tela pri rozhdenii / A.G. Antonov, O.A. Borisevich, A.S. Burkova [i dr.] // Metodicheskoe pis'mo Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 16.12.2011 № 15-0/10/2-11336; pod red. E.N. Baibarinoi, D.S. Detyareva, V.I. SHirokovoii. — M., 2011. — S.71.
3. Baibarina, E.N. Rannee primeneniye nazal'nogo SDPPD s variabel'nym potokom u nedonoshennyh so srokom gestacii 28—32 nedeli / E.N. Baibarina, A.G. Antonov, O.V. Ionov // Zhurnal intensivnaya terapiya. — 2006. — № 2. — S.96—98.
4. Diagnostika i lecheniye respiratornogo distress-sindroma (RDS) nedonoshennyh / E.N. Baibarina, A.M. Vereschinskii, K.D. Gorelik [i dr.] // Zhurnal intensivnaya terapiya. — 2007. — № 2. — S.30—36.
5. Nedonoshennyye deti v detstve i otrochestve (mediko-psihosotsial'noe issledovaniye) / A.A. Baranov, V.Yu. Al'bickii, S.Ya. Volgina [i dr.]. — M.: OOO «Informpress-94», 2001. — 188 s.
6. Volodin, N.N. Principy vyhazhivaniya detei s ekstremal'no nizkoi massoi tela / N.N. Volodin, D.N. Degtyarev // Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii. — 2003. — № 2. — S.11—15.
7. Volodin, N.P. Principy vedeniya novorozhdennyh s respiratornym distress-sindromom: metod. rekomendacii / N.P. Volodin; pod red. N.N. Volodina. — 2-e izd., pererab. i dop. — M.: RASPM, 2009. — 34 s.
8. Osobennosti okazaniya medicinskoj pomoschi detyam, rodivshimsya v srokah gestacii 22-27 nedel' / D.O. Ivanov [i dr.]; pod red. D.O. Ivanova, D.N. Surkova. — SPb.: Inform-Navigator, 2013. — 132 s.
9. Kirtbaya, A.R. Optimizaciya podhodov k respiratornoi terapii novorozhdennyh detei s ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / A.R. Kirtbaya. — M., 2009. — 24 s.
10. Kulakov, V.I. Problemy i perspektivy vyhazhivaniya detei s ekstremal'no nizkoi massoi tela na sovremennom etape / V.I. Kulakov, A.G. Antonov, E.N. Baibarina // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. — 2006. — № 4. — S.8—11.
11. Lyubimlenko, V.A. Vysokochastotnaya iskusstvonnaya ventiljaciya legkih v neonatologii: rukovodstvo / V.A. Lyubimlenko, A.V. Mostovoi, S.L. Ivanov. — M., 2002. — 125 s.
12. Parshin, E.V. Postoyannoe polozhitel'noe davleniye v dyhatel'nyh putyah cherez nosovyie kanyuli (nazal'nyi SRAR) v profilaktike i lechenii respiratornogo distressa

- u novorozhdennyh: posobie dlya vrachei / E.V. Parshin, Yu.S. Aleksandrovich. — Petrozavodsk, 2007. — 41 s.
13. *Fomichev, M.V.* Respiratornaya podderzhka v neonatologii / M.V. Fomichev. — Ekaterinburg: Ural'skoe knizhnoe izdatel'stvo, 2002. — 150 s.
 14. Lechenie narusheni dyhaniya u novorozhdennyh s respiratornym distress-sindromom / L.E. Cypin, L.I. Il'enko, N.A. Suval'skaya [i dr.] // Vestnik intensivnoi terapii. — 2006. — № 2. — S.45—48.
 15. *Shabalov, N.P.* Neonatologiya / N.P. Shabalov. — M.: MEDpress-inform, 2004. — T. 1. — 608 s.
 16. *Shalamov, V.Yu.* Ocenka effektivnosti triggernoi iskusstvennoi ventilyacii legkih v lechenii novorozhdennyh s tyazheloi dyhatel'noi nedostatochnost'yu: dis. ... kand. med. nauk / V.Yu. Shalamov. — M., 2000. — 131 s.
 17. Sovremennye problemy vyhazhivaniya malovesnyh detei / G.V. Yacyk, G.M. Dement'eva [i dr.] // Pediatriya. — 1991. — № 5. — S.5—9.
 18. *Bancalari, E.* Bronchopulmonary displasia and surfactant / E. Bancalari, T. Moral // Biology of the neonate. — 2001. — Vol. 80, № 1. — P.7—13.
 19. *Bhandari, V.* Using early (S)NIPPV, with or without surfactant administration, especially in the youngest infants at the highest risk for adverse outcome / V. Bhandari // J. Perinatol. — 2010. — Vol. 30. — P.505.
 20. *Blanckmon, L.R.* Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants / L.R. Blanckmon, E.F. Bell, W.A. Engle // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109, № 2. — P.330—338.
 21. Outcomes of extreme prematurity. A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart / M.M. Bode, D.B. D'Eugenio, N. Forsyth [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124. — P.866—874.
 22. *Bohlin, K.* Surfactant metabolism in the newborn: the impact of ventilation strategy and lung disease / K.Bohlin. — Stockholm: Karolinska Institute, 2005. — 124 p.
 23. Comparison outcomes of surfactant therapy in respiratory distress syndrome in two periods / U. Chotigeat, N. Promwong, W. Kanjanapattanakul [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. — 2008. — № 91(3). — P.109—114.
 24. *Dargaville, P.A.* Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on CPAP / P.A. Dargaville, A. Aiyappan // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonat. Ed. — 2011. — Vol. 96. — P.243—248.
 25. *Engle, W.A.* American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonat / W.A. Engle // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121, № 2. — P.419—432.
 26. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome / D. Sweet [et al.] // J. Perinat. Med. — 2007. — Vol. 35. — P.175—186.
 27. *Greenough, A.* Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants / A. Greenough, A.D. Milner, G. Dimitriou // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2002. — Issue 1. — [DOI: 10.1002/14651858.CD000456.pub2].
 28. *Lindwall, R.* Respiratory distress syndrome aspects of inhaled nitric oxide, surfactant and nasal CPAP / R. Lindwall. — Stockholm: Karolinska Institute, 2005. — P.3—13.
 29. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants / F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora [et al.] // Pediatrics. — 2010. — Vol. 1. — P.1402—1409.
 30. *Soll, R.F.* Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants / R.F. Soll // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — Issue 2. — CD000511.

© Е.В. Волянюк, А.И. Сафина, 2013

УДК 616-053.32

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА ВОЛЯНЮК, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, тел. 8-435-62-52-66, e-mail: kaipred@yandex.ru;

АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, тел. 8-909-308-20-25, e-mail: safina_asia@mail.ru.

Реферат. В статье представлены данные литературы о последующем развитии недоношенных детей, основные проблемы их здоровья и современные возможности комплексной реабилитации.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, реабилитационные мероприятия, катамнестическое наблюдение.

INTEGRATED REHABILITATION PREMATURE INFANTS IN THE FIRST YEAR OF LIFE

ELENA V. VOLYANYUK, ASIA I. SAFINA

Abstract. The paper presents the data in the literature on the subsequent development of premature infants, the main problems of their health and advanced features for complex rehabilitation.

Key words: preterm infants, rehabilitation activities, follow-up.

Введение в Российской Федерации новых критериев живорожденности, рекомендуемых ВОЗ, привело к значительному увеличению количества недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. По данным статистики, на долю детей с весом менее 1500 г приходится 1—1,8%, а с весом менее 1000 г — 0,5% [11, 19]. Благодаря применению высокотехнологичной помощи, выживаемость этого контингента значительно повысилась, но вместе с тем

произошел и рост инвалидизирующих расстройств у выживших детей [1]. Риск развития патологии в последующие периоды жизни напрямую зависит от срока гестации. Так, например, дети, рожденные на сроке от 32 до 37 нед, имеют значительно меньше проблем, чем недоношенные, которые появились на свет в период от 23 до 32 нед беременности. Безусловно, это связано с морфофункциональными особенностями глубоко недоношенных и маловесных детей, распространенностью

патологии центральной нервной системы, аномалий развития и внутриутробных инфекций, которые лежат в основе высокой соматической заболеваемости, ранней хронизации болезней [7, 14].

Практически каждый пятый ребенок, родившийся с массой тела 1500 г, имеет одну или несколько причин ранней инвалидизации. У 8—10% выживших детей развивается ДЦП, у 15—44% — БЛД, у 5—8% — умственная отсталость, у 3—5% — гидроцефалия, у 2—3% — эпилепсия, у 3% — слепота, у 1% — тугоухость [3, 4].

В настоящее время остро встал вопрос о правильной организации постнатального ведения недоношенных новорожденных, которая позволит значительно снизить риск тяжелых осложнений и смертности. Высокая частота и комплексность соматической патологии диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к тактике выхаживания и катамнестического наблюдения недоношенных детей [8, 9]. Наблюдение недоношенного ребенка в поликлинике сложная задача, которая предусматривает систематический осмотр их специалистами, контроль лабораторных показателей, проведения вакцинации. Изучение состояния здоровья детей, родившихся с весом менее 1500 г на первом году жизни, является крайне важным, так как именно в этот период возможно прогнозирование патологии и проведение реабилитационных мероприятий [2, 20].

Таким образом, назрела насущная необходимость раннего вмешательства для предотвращения высокого уровня психомоторных нарушений и соматической патологии у глубоко недоношенных детей. В последние годы для наблюдения и реабилитации недоношенных детей после выписки из стационара создаются отделения катамнеза [6, 17]. Целью создания отделений «последующего наблюдения», или «отделений катамнеза», состоит в индивидуализации подхода к недоношенному ребенку, снижении тяжести последствий перенесенной неонатальной патологии и уменьшении частоты инвалидирующих состояний [18, 21]. Такие отделения представляют собой, прежде всего, амбулаторное звено, что определяет возможность ребенка находиться в психологически комфортных домашних условиях, предопределяет возможность ранней выписки из стационаров 2-го этапа при наличии высокой степени преемственности со специалистами 3-го этапа [12]. Основными задачами «отделений катамнеза» являются:

- комплексное динамическое наблюдение за недоношенными детьми до достижения ими возраста 3 лет;
- разработка индивидуальных программ лечебно-реабилитационных мероприятий для каждого ребенка;
- проведение вакцинации по индивидуальному графику.

Важным аспектом в оказании помощи недоношенным детям на первом году жизни считается оценка физического и психомоторного развития с учетом скорректированного возраста. Физическое развитие ребенка на первом году жизни является зеркалом его соматического здоровья, от него зависит во многом исход и прогноз многих соматических заболеваний. Исходя из этого, вопросы вскармливания, времени введения прикормов составляют значимую часть комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

По данным различных авторов, для детей, рожденных на сроке менее 32 нед гестации, характерны следующие сопутствующие патологии: неврологические расстройства различной степени тяжести, респиратор-

ные заболевания, поражение глаз, нарушение слуха, развитие анемии и остеопении недоношенных [5, 10]. Для своевременного выявления и контроля динамики заболеваний необходима комплексная диагностика и разработка индивидуальной программы реабилитации. Основные принципы реабилитации детей были сформулированы профессором Г.В. Яцык [12]:

1. Раннее начало реабилитации — вторая-третья неделя жизни (включая крайне маловесных детей).

2. Индивидуальный подход к больному ребенку (в зависимости от возраста, зрелости, тяжести основной патологии, характера сопутствующих заболеваний, индивидуальных конституционально-генетических характеристик).

3. Подход с позиций целостного организма ребенка. Как правило, у большинства детей раннего возраста нарушения носят нейросоматический характер.

4. Комплексное использование различных средств — медикаментозных, физических, психолого-педагогических.

5. Преемственность мер реабилитации на различных этапах оказания помощи.

Этапность реабилитационных мероприятий предполагает последовательность в использовании различных приемов и способов коррекции.

Алгоритм наблюдения недоношенных детей в отделении катамнеза включает ежемесячные осмотры педиатра, невролога, окулиста, плановые осмотры ортопеда и отоларинголога, мониторинг лабораторных анализов крови и мочи, мониторинг нейросонографии, эхокардиографии, электрокардиографии и проведение электроэнцефалографии. При необходимости могут привлекаться другие специалисты: эндокринолог, хирург, кардиолог. Проведение реабилитационных мероприятий и обследования ребенка оптимально в условиях дневного стационара при отделении катамнеза [18].

Реабилитационные мероприятия на первом году жизни можно разделить на медикаментозные и немедикаментозные.

Назначение лекарственных препаратов недоношенным детям на первом году жизни проводится с целью профилактики или лечения анемии и остеопении недоношенных. Для этого используются препараты железа в дозе 2—5 мг/кг, препараты кальция и витамина D.

Медикаментозное ведение детей с бронхолегочной дисплазией на амбулаторном этапе заключается в проведении и контроле базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (будесонид), профилактике вирусных инфекций [15, 16]. Особое место занимает сезонная иммунопрофилактика респираторно-синтициальной инфекции препаратом поливизумаб (синагис).

Лечение ретинопатии недоношенных также продолжается на амбулаторном этапе и контролируется окулистом.

Большое разнообразие лекарственных препаратов используется для лечения неврологических расстройств: ноотропные, нейротрофические, вазоактивные средства, по показаниям применяются дегидратирующие и противосудорожные препараты. Такое многообразие лекарственных средств нередко сопряжено с назначением детям массы препаратов, иногда антагонистического действия. Не должно быть рутинного и бесконтрольного применения лекарственных средств. Не отрицая важной роли индивидуаль-

но подобранной посиндромной медикаментозной терапии, следует указать, что для данной категории детей проконтролировать эффективность применения медикаментов очень трудно вследствие особенностей фармакодинамики у этой группы детей [5, 12]. Традиционное лечение и реабилитация по отдельным нозологическим единицам не позволяют осуществлять терапию с позиции целостного подхода. В связи с этим в реабилитации таких детей ведущая роль отводится немедикаментозным методам воздействия, которые по сравнению с лекарственной терапией характеризуются более щадящей нагрузкой на организм.

К немедикаментозным реабилитационным мероприятиям для детей первого года жизни относят:

- лечебный массаж;
- лечебная гимнастика, тонкий пальцевый тренинг;
- терапия по Войту;
- методика Бобат;
- упражнения в воде и гидромассаж;
- метод сухой иммерсии;
- технология «Сатурн» (эффект невесомости + вибромассаж);
- лечение «положением» (укладки, таторы, «воротники» и т.д.);
- методика светотерапии.

Большое значение в реабилитационной терапии принадлежит лечебной гимнастике и массажу, которые рекомендуется начинать с 15—20-го дня жизни. Тактильный стимулирующий массаж кистей и пальцев рук (тонкий пальцевый тренинг) имеет широкие показания и проводится у детей с синдромом мышечной гипотонии, вегетовисцеральными нарушениями, нарушениями тонкой моторики.

Особая ценность этой методики заключается в том, что ее можно применять у крайне маловесных детей первых недель жизни. Тактильная стимуляция ладоней способствует развитию слухового сосредоточения и первых эмоциональных реакций, снижает флексорный гипертонус в кисти, способствует более частому раскрытию ладоней и выведению большого пальца, положительно влияет на динамику развития тонкой моторики и речи.

После массажа проводят лечебную гимнастику, состоящую из упражнений рефлекторно-пассивного характера для дыхания, и паузы — для отдыха. Высокой эффективностью обладают терапия по Войта и методика Бобат. Комплекс упражнений подбирают индивидуально.

В последние годы появилась новая методика реабилитации — светотерапия [13]. Это облучение различных участков кожи линейным поляризованным светом видимого и частично инфракрасного спектра. Поляризованный видимый свет, в отличие от рассеянного, обладает более отчетливым, но в то же время более щадящим фотостимулирующим действием, и этим выгодно отличается от лазерного и УФ-излучения. Установлено активирующее воздействие поляризованного света на клетки кожных рецепторов эпидермиса, сосудов, клетки крови (мягкая стимуляция функций митохондрий). Таким образом, этот свет обладает регенерирующим (ранозаживляющим) воздействием, он усиливает активность клеточных мембран, поглощение кислорода, продукцию АТФ. Одним из часто используемых в педиатрии источников линейно-поляризованного видимого света является прибор «Биоптрон».

В комплексе реабилитационных мероприятий нередко используется физиотерапия (электрофорез лидазы,

кальция, глутаминовой кислоты, импульсный ток, для теплотечения применяют парафин, озокерит, песок).

Огромную роль в успехе и эффективности проводимой терапии имеет психологический статус в семье, надежда и уверенность родителей, их взаимопонимание и поддержка. Обучение родителей приемам ЛФК и массажа необходимо для ежедневных и постоянных занятий дома. Восстановительное лечение недоношенного ребенка может быть эффективным в том случае, если оно своевременно начато, адекватно, комплексно и непрерывно.

Таким образом, патология у недоношенных детей определяется не только глубокой незрелостью, но и тем, насколько своевременно и адекватно им оказывалась первичная реанимационная помощь, выхаживание на первом и втором этапах, а также реабилитация на ранних сроках развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коэффициент развития по шкале КАТ/КЛАМС у детей, перенесших неонатальную реанимацию / Э.Н. Ахмадеева А.Я. Валиулина, Л.Р. Нурлыгаянова [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: сб. матер. XII конгресса педиатров России; 19—22 февр., 2008 г. — М., 2008. — С.18.
2. *Бомбардинова, Е.П.* Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни / Е.П. Бомбардинова, Г.В. Яцык, А.А. Степанов // Лечащий врач. — 2005. — № 5. — С.67—69.
3. *Валиулина, А.Я.* Психомоторное развитие и показатели здоровья детей, перенесших неонатальную реанимацию: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Я. Валиулина. — Уфа, 2006. — 21 с.
4. *Виноградова, И.В.* Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Л.Г. Ногтева // Практическая медицина. — 2008. — № 31. — С.67—69.
5. *Гончарова, О.В.* Система диагностических и корригирующих технологий у детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.В. Гончарова. — М., 2008. — 48 с.
6. Наблюдение за глубоконедоношенными детьми на первом году жизни / Т.Г. Демьянова [и др.]. — М.: ИДМЕДпрактика, 2006. — 148 с.
7. *Сидельникова, В.М.* Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 447 с.
8. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 2. — С.4—8.
9. *Фатыхова, Н.Р.* Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела // Н.Р. Фатыхова, В.Ф. Прусаков // Практическая медицина. — 2010. — № 7(46). — С.86—89.
10. *Фёдорова, Л.А.* Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Фёдорова. — СПб., 2003. — 21 с.
11. Состояние здоровья и развитие детей 1—3 лет жизни, родившихся с экстремально низкой и низкой массой тела / Р.И. Шалина, М.А. Курцер, Ю.В. Выхристюк, Е.М. Карачунская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — Т. 4, № 3. — С.31—36.
12. *Яцык, Г.В.* Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова, О.В. Тресорукова // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С.23—27.
13. *Яцык, Г.В.* Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела / Г.В. Яцык // Вестник РАМН. — 2008. — № 12. — С.41—44.
14. Brain development of preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease / M.J. Benders, F. Groenendaal, F. van Bel [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2009. — Vol. 66, № 5. — P.9—555.

15. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in preterm infants: a complex relationship / L. Gagliardi, R. Bellu, R. Zanini [et al.] // *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 23, № 6. — P.90—582.
16. Peterson, S.W. Understanding the sequence of pulmonary injury in the extremely low birth weight, surfactant-deficient infants / S.W. Peterson // *Neonatal. Netw.* — 2009. — № 4. — P.221—229.
17. Early developmental care for preterm babies: a call for more research / J. Sizun, B. Westrap // *Arch. Dis. Child. Fetal. and neonatal. edition.* — 2004. — № 89. — P.384—388.
18. Improving the outcome of infants born at < 30 weeks' gestation — a randomized controlled trial of preventative care at home / A.G. Spittle, C. Ferretti [et al.] // *BMC pediatr.* — 2009. — Vol. 3, № 9. — P.73—76.
19. Subramanian, R.N. A comparison of neonatal mortality risk prediction modals in very low birth weight infants / R.N. Subramanian // *Pediatrics.* — 2000. — Vol. 105, № 5. — P.1051—1057.
20. Vincer, M.J. Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study / M.J. Vincer // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118. — P.1621—1626.
21. Wilson-Costello, D. Improved Survival Rates With Increased Neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s / D. Wilson-Costello // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P.997—1003.

REFERENCES

1. Koefficient razvitiya po shkale KAT/KLAMS u detei, perenesshih neonatal'nuyu reanimaciyu / E.N. Ahmadeeva A.Ya. Valiulina, L.R. Nurlygayanova [i dr.] // *Aktual'nye problemy pediatrii: sb. mater. XII kongressa pediatrov Rossii; 19—22 fevr., 2008 g.* — M., 2008. — S.18.
2. Bombardirova, E.P. Lechenie i reabilitaciya perinatal'nyh porazhenii nervnoi sistemy u detei pervyh mesyacev zhizni / E.P. Bombardirova, G.V. Yacyk, A.A. Stepanov // *Lechaschii vrach.* — 2005. — № 5. — S.67—69.
3. Valiulina, A.Ya. Psihomotornoe razvitie i pokazateli zdorov'ya detei, perenesshih neonatal'nuyu reanimaciyu: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / A.Ya. Valiulina. — Ufa, 2006. — 21 s.
4. Vinogradova, I.V. Katamnesticheskoe nablyudenie za det'mi s ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii / I.V. Vinogradova, M.V. Krasnov, L.G. Nogteva // *Prakticheskaya medicina.* — 2008. — № 31. — S.67—69.
5. Goncharova, O.V. Sistema diagnosticheskikh i korriruyuschih tehnologiy u detei s posledstviyami perinatal'nyh gipoksicheskikh porazhenii CNS: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / O.V. Goncharova. — M., 2008. — 48 s.
6. Nablyudenie za glubokonedonoshennymi det'mi na pervom godu zhizni / T.G. Dem'yanova [i dr.]. — M.: IDMEDpraktika, 2006. — 148 s.
7. Sidel'nikova, V.M. Prezhdevremennyye rody. Nedonoshennyi rebenok: rukovodstvo dlya vrachei / V.M. Sidel'nikova, A.G. Antonov. — M.: GEOTAR-Media, 2006. — 447 s.
8. Sostoyanie zdorov'ya detei kak faktor nacional'noi bezopasnosti / A.A. Baranov [i dr.] // *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal.* — 2005. — № 2. — S.4—8.
9. Fatyhova, N.R. Nevrologicheskie problemy detei, rozhdennykh s ekstremal'no nizkoi massoi tela / N.R. Fatyhova, V.F. Prusakov // *Prakticheskaya medicina.* — 2010. — № 7(46). — S.86—89.
10. Fyodorova, L.A. Nevrologicheskie ishody kriticheskikh sostoyanii rannego neonatal'nogo perioda u nedonoshennykh s ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / L.A. Fyodorova. — SPb., 2003. — 21 s.
11. Sostoyanie zdorov'ya i razvitie detei 1—3 let zhizni, rodivshihsya s ekstremal'no nizkoi i nizkoi massoi tela / R.I. Shalina, M.A. Kurcer, Yu.V. Vyhrystyuk, E.M. Karachunskaya // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* — 2005. — T. 4, № 3. — S.31—36.
12. Yacyk, G.V. Vyhazhivanie i rannaya reabilitaciya detei / G.V. Yacyk, E.P. Bombardirova, O.V. Tresorukova // *Lechaschii vrach.* — 2007. — № 7. — S.23—27.
13. Yacyk, G.V. Problemy i perspektivy vyhazhivaniya novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoi massoi tela / G.V. Yacyk // *Vestnik RAMN.* — 2008. — № 12. — S.41—44.
14. Brain development of preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease / M.J. Benders, F. Groenendaal, F. van Bel [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2009. — Vol. 66, № 5. — P.9—555.
15. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in preterm infants: a complex relationship / L. Gagliardi, R. Bellu, R. Zanini [et al.] // *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 23, № 6. — P.90—582.
16. Peterson, S.W. Understanding the sequence of pulmonary injury in the extremely low birth weight, surfactant-deficient infants / S.W. Peterson // *Neonatal. Netw.* — 2009. — № 4. — P.221—229.
17. Early developmental care for preterm babies: a call for more research / J. Sizun, B. Westrap // *Arch. Dis. Child. Fetal. and neonatal. edition.* — 2004. — № 89. — P.384—388.
18. Improving the outcome of infants born at < 30 weeks' gestation — a randomized controlled trial of preventative care at home / A.G. Spittle, C. Ferretti [et al.] // *BMC pediatr.* — 2009. — Vol. 3, № 9. — P.73—76.
19. Subramanian, R.N. A comparison of neonatal mortality risk prediction modals in very low birth weight infants / R.N. Subramanian // *Pediatrics.* — 2000. — Vol. 105, № 5. — P.1051—1057.
20. Vincer, M.J. Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study / M.J. Vincer // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118. — P.1621—1626.
21. Wilson-Costello, D. Improved Survival Rates With Increased Neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s / D. Wilson-Costello // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P.997—1003.

© М.А. Даминава, А.И. Сафина, Г.А. Хамзина, 2013

УДК 616.61-008.6-053.31

НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ

МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА ДАМИНОВА, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,

тел. (843)562-52-66, e-mail: daminova-maria@yandex.ru

АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,

тел. (843)562-52-66, e-mail: safina_asia@mail.ru

ГУЛИЯ АНАСОВНА ХАМЗИНА, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,

тел. (843)562-52-66, e-mail: xamzina.guliy@yandex.ru.

Реферат. Острая почечная недостаточность (ОПН) является серьезной проблемой в отделении реанимации новорожденных. Данная патология часто обусловлена критическим состоянием ребенка и в большинстве слу-

чаев возникает в виду предрасполагающих факторов. Постановка диагноза ОПН у новорожденных является сложной задачей из-за специфической патофизиологии почек новорожденных, находящихся в критическом состоянии. В статье рассматриваются новые подходы к классификации острого почечного повреждения (ОПП) у новорожденных и современные методы ранней диагностики ОПП.

Ключевые слова: новорожденный, острая почечная недостаточность, RIFLE, AKIN, диагностика, классификация.

NEW IN THE CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) NEWBORN

MARIA A. DAMINOVA, ASIA I. SAFINA, GULIA A. KHAMZINA

Abstract. Acute renal failure (ARF) is a serious problem in neonatal intensive care units. This pathology is often due to the critical condition of the child and in most cases there is a predisposing factor in mind. The diagnosis of acute renal failure in infants is challenging because of the specific pathophysiology of renal infants, in critical condition. The paper discusses new approaches to classification of acute kidney injury (AKI) in neonates and modern methods of early diagnosis of AKI.

Key words: newborn, acute renal failure, RIFLE, AKIN, diagnostics, classification.

Термин «**острая почечная недостаточность**» впервые предложил J. Merrill в 1951 г. вместо прежних обозначений «анурия» и «острая уремия». Таким образом, острая почечная недостаточность (ОПН) представляет собой резкое снижение функции почек, которая приводит к задержке продуктов азотистого обмена и нарушениям водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.

В 2002 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) разработано определение острой почечной недостаточности и создана система стратификации ее тяжести — **RIFLE-критерии**. Аббревиатура RIFLE обозначает три градации острого почечного повреждения по увеличению тяжести острой почечной дисфункции: *Risk* — риск, *Injury* — повреждение, *Failure* — недостаточность соответственно R, I и F, на основании оценки динамических изменений уровней креатинина сыворотки, а также двух критериев: *Loss* — потеря и *End-stage renal disease* — терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) соответственно L и E, на основании оценки продолжительности потери почечной функции. Термин *Loss* (потеря) характеризует наличие персистирующей почечной недостаточности более 4 нед, а термин *End-stage renal disease* — персистирующую более 3 мес почечную недостаточность.

Первое консенсусное определение, выработанное в 2004 г., в котором участвовали представители нефрологических обществ всего мира, а также ключевые эксперты по проблемам ОПН у взрослых и детей предложили термин «**острое повреждение почек**» (ОПП, acute kidney injury — AKI) вместо термина «острая почечная недостаточность» (ОПН) и сохранение термина

«ОПН» только для наиболее тяжелых случаев острого повреждения почек [1].

Острое повреждение почек (ОПП) определяется как сложный полиэтиологический синдром, который клинически характеризуется быстрым нарастанием концентрации креатинина: от несколько повышенных значений до собственно ОПН [2]. Более точно ОПП определяется как резкое, на протяжении менее 48 ч нарастание креатинина крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем или повышение уровня креатинина крови на 0,3 мг/дл и более в течение 48 ч, и/или объективно отмеченная олигурия (снижение диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч [2, 3, 13].

В 2007 г. исследовательской группой Acute Kidney Injury Network (AKIN) представлена система критериев диагностики и оценки выраженности данного состояния, **AKIN-критерии** — модификация классификационной схемы RIFLE. Критерии RIFLE и AKIN, отражающие стандартизацию стадий острой почечной недостаточности, представлены в *табл. 1* [4].

Критерии RIFLE изначально были созданы для помощи клиницистам в определении ОПП на основе сывороточного креатинина и уровня диуреза [5]. Таким образом, *данная классификация была создана не для определения причины ОПН, а скорее всего, для обнаружения стандартизированным способом присутствия синдрома* [6].

Когда начали пользоваться этой классификацией, стало ясно, что уровень олигурии и увеличение креатинина часто не соответствовали друг другу и указывали на разные степени тяжести состояния пациента. Авторы хорошо знали об этом и предложили для идентифи-

Т а б л и ц а 1

Критерии RIFLE и AKIN, отражающие стандартизацию стадий острой почечной недостаточности

Стадия RIFLE	Стадия AKIN	Уровень сывороточного креатинина	Диурез
Risk	1	Увеличение в 1,5—2 раза от исходного (RIFLE и AKIN) или резкое нарастание на $\geq 0,3$ мг% (20 мкмоль/л), или $\geq 150\%$ в течение 6 ч (AKIN)	$< 0,5$ мл/кг/ч $\times 6$ ч
Injury	2	Увеличение в 2 раза от исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч $\times 12$ ч
Failure	3	Увеличение в 3 раза от исходного или увеличение на ≥ 4 мг% (250 мкмоль/л), или резкое нарастание на $\geq 0,5$ мг% (30 мкмоль/л) в течение 6 ч	$< 0,5$ мл/кг/ч $\times 24$ ч, или анурия $\times 12$ ч
Loss		Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 нед	
End stage		Терминальная почечная недостаточность > 3 мес	

кации диагноза и определения стадии ориентироваться на худший из этих двух параметров. Однако некоторые исследователи попытались исследовать два критерия отдельно, чтобы видеть, действительно ли у олигурии относительно уровня креатинина или же наоборот достигнут лучший уровень корреляции с исходом болезни у пациентов в критическом состоянии [7]. Даже если точный ответ на этот вопрос не был выявлен, то было отмечено, что у обоих критериев есть свои преимущества и недостатки. В частности, олигурия — безусловно, один из самых ранних клинических признаков острого почечного повреждения и является самым простым и доступным во всех категориях больных методом диагностики. Но с другой стороны, по уровню креатинина достовернее можно оценить тяжесть ОПП, хотя на сегодняшний день известно, что при быстром развитии ОПП этот параметр будет возрастать несколько отсрочено [8].

Одной из самых основных целей классификации RIFLE является выявление начальных стадий ОПП, что открывает возможность для своевременного принятия лечебных мероприятий и предупреждения прогрессирования патологического процесса. Данная классификация была оценена в сотнях исследованиях среди взрослого населения с удовлетворительной оценкой результатов [9].

В соответствии с универсальностью RIFLE и с учетом особенностей становления функций почек у детей Аксан-Арикан и соавт. в 2007 г. предложил модифицированную для детей классификацию — **pRIFLE**, в которой критерии отличались от критериев RIFLE в определении клиренса креатинина по Schwartz и соавт. (табл. 2) [10].

Классификация pRIFLE была утверждена в нескольких педиатрических исследованиях, но недавний систематический обзор 12 последних педиатрических исследований с использованием RIFLE и pRIFLE указал на несовершенство данной классификации в отношении корреляции ее со смертностью, длительностью госпитализации, тяжестью патологического процесса и функциональными нарушениями со стороны почек при ОПП у детей [11].

Однако стоит отметить, что в нескольких исследованиях в области детской кардиохирургии, где после операций на сердце частота развития ОПП высока, были получены удовлетворительные результаты использования критериев pRIFLE для оценки состояния и прогнозирования исхода ОПП [11, 12].

Острая почечная недостаточность (ОПН) является серьезной проблемой и в неонатологии. Данная патология часто обусловлена критическим состоянием ребенка, при котором одна или несколько жизненно важных функций организма существенно ограничены либо полностью выключены [14]. Морфофункциональная незрелость, чаще у недоношенных детей, облегчает развитие поражений почек, особенно при наличии у ребенка обструктивных уропатий, инфекции, гипоксических состояний и в случае проведения ему реанимационных мероприятий. Имеет значение применение некоторых лекарственных препаратов, таких как аминогликозиды и нестероидные противовоспалительные препараты, которые могут ускорить развитие ОПН. Уровень заболеваемости новорожденных острой почечной недостаточностью в развивающихся странах составляет 3,9/1000 живорожденных [15]. Частота встречаемости ОПП у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), колеблется от 8 до 22%, а летальность — от 33 до 78%. [16].

Острая почечная недостаточность (ОПН) — потенциально обратимый патологический процесс в почках вследствие множества факторов. Известно, что у новорожденных детей, а особенно у недоношенных, функциональная острая почечная недостаточность встречается часто, что связано с нарушением почечного кровотока в результате артериальной гипотензии, с гипоксией и сепсисом, что, в свою очередь, приводит к развитию некротических и воспалительных процессов в почках [19]. Уход за недоношенными детьми значительно улучшился за последние несколько десятилетий, и это привело к улучшению выживаемости, особенно детей с очень низкой массой тела при рождении. Однако процент выживаемости детей с очень низкой массой тела увеличился, в связи с этим наблюдается увеличение числа детей этой группы с возникшей ОПН, а достижения в области диагностики и лечения ОПН у недоношенных младенцев так и не остались нереализованными. По данным исследований, каждый третий (34%) новорожденный с ОПП является недоношенным, а смертность при ОПП у недоношенных новорожденных — 31%. У новорожденных в группе с очень низкой (1000—1499 г) и экстремально низкой (500—999 г) массой тела при рождении заболеваемость ОПН — 18%, т.е., каждый пятый новорожденный из этой группы будет страдать ОПП [20].

Таблица 2

Сводная таблица классификации острого повреждения почек (RIFLE, pRIFLE, nRIFLE)

	Критерии креатинина (СКФ)			Критерии диуреза		
	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE
Risk	↑Scr в 1,5 раза, или ↓СКФ ≥ 25%	↓СКФ ≥ 25%	?	< 0,5 мл/кг/ч × 6 ч	< 0,5 мл/кг ч × 8 ч	< 1,5 мл/кг/ч × 24 ч
Injury	↑Scr в 2 раза, или ↓СКФ ≥ 50%	↓СКФ ≥ 50%	?	< 0,5 мл/кг/ч × 12 ч	< 0,5 мл кг ч × 16 ч	< 1,0 мл/кг/ч × 24 ч
Failure	↑Scr в 3 раза, или ↓СКФ ≥ 75%	↓СКФ ≥ 75%, или ↓СКФ ≥ 35 мл/мин/1,73 м ²	?	< 0,3 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч	< 0,5 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч	< 0,7 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч
Loss	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 нед					
End stage	Терминальная почечная недостаточность > 3 мес.					

Постановка диагноза ОПП у новорожденных является сложной задачей из-за специфической патофизиологии почек новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Их так называемые «незрелые» почки нуждаются в тщательном подходе к лечению, и неонатальная ОПН имеет часто неблагоприятный исход. По данным многих исследований, смертность новорожденных по причине ОПН в ОРИТН колеблется от 10 до 61% [17]. Данные о заболеваемости и смертности новорожденных с ОПП очень различаются, так как нет единых подходов к диагностике.

На сегодняшний день существуют проблемы в диагностике ОПП в ОРИТН. Для диагностики ОПН в клиниках обычно используют определение креатинина сыворотки для определения клубочковой функции вскоре после рождения.

У доношенных новорожденных уровень креатинина сыворотки максимальный в первые сутки и достигает значения 1,1 мг/дл; затем постепенно снижается, стабилизируясь на уровне 0,25—0,36 мг/дл к концу 2-й нед жизни. У недоношенных новорожденных наоборот: уровень креатинина в плазме в первые 48—96 ч жизни повышается до 1,3—1,5 мг/дл; затем в течение 2—4 нед происходит медленное снижение до уровня < 1 мг/дл, и стабилизируется на уровне 0,5—0,6 мг/дл только к концу 8-й нед жизни [17, 19]. Таким образом, при оценке состояния недоношенных новорожденных следует учитывать, что высокий уровень креатинина в крови отражает скорее незрелость функции почек, в частности почечных канальцев, в которых креатинин реабсорбируется, а не секретирован как у взрослых, чем их повреждение [21].

К тому же очень сложно иметь представление о точном количестве выделенной мочи, так как не всегда у новорожденных в условиях реанимации используется мочевого катетер. По принятым нормам, скорость диуреза у здоровых доношенных новорожденных в первые 24 ч после рождения составляет 0,5 мл/кг/ч, в последующем 2—3 мл/кг/ч. Следует отметить, что в случае недоношенных новорожденных суточный диурез постоянно возрастает: первое его удвоение происходит на вторые, а второе удвоение — на четвертые сутки; в семидневном возрасте у детей с массой тела от 1000 до 1500 г суточный диурез в среднем 90 мл, с массой тела от 1500 до 2000 г — 125 мл [18].

Неспецифичность клинической симптоматики, а также низкая информативность существующих методов обследования новорожденных детей затрудняют своевременную диагностику почечной патологии в неонатальном периоде. Это способствует к хронизации процесса из-за отсутствия адекватной терапии, приводя к инвалидизации детей, что имеет уже не только медицинское, но и социальное значение [22]. Объективная оценка, раннее выявление нарушений функций почек и расчет адекватной водно-электролитной нагрузки являются неотъемлемой частью ведения новорожденных в критических состояниях.

Таким образом, для использования в диагностике ОПП у новорожденных классификации rRIFLE необходима коррекция основных критериев ОПП для популяции новорожденных, так как в rRIFLE они резко ограничены. В этом направлении ведутся научные исследования.

Jetton и Askenazi утверждают, что диурез у новорожденного < 0,5 мл/кг/ч является нечувствительным критерием ОПП, так как в этой категории пациентов

ОПП в 60% случаев является неолигурической. И диурез новорожденного < 1 мл/кг/ч можно расценивать как склонность к олигурии [24, 25].

Так, в одном из последних обзоров Torres de Melo со своими коллегами предложили классификацию RIFLE, модифицированную для новорожденных — nRIFLE (см. табл. 2). Такая модификация была предложена этими авторами с учетом специфической патофизиологии новорожденных пациентов [23]. Авторы, предложившие модифицировать классификацию RIFLE для новорожденных, предлагают считать диурез нормальным тогда, когда он выше, чем 1,5 мл/кг/ч [14].

В настоящее время достоверно неизвестно, может ли креатинин являться критерием nRIFLE, и если может, то как его изменения правильно оценивать. Учитывая все особенности почек в неонатальный период, в 2011 г. группа экспертов предложила адаптировать шкалу **AKIN для новорожденных** (табл. 3) [20].

Т а б л и ц а 3

Неонатальная AKIN

Неонатальная шкала AKIN (2011)		
Стадия*		Креатинин сыворотки (мг%)
0	—	Не изменен или повышен, но <0,3 мг%
1	Легкая	≥ 0,3 мг% или 150—200% от предыдущего значения
2	Умеренная	> 200—300% от предыдущего значения параметра
3	Тяжелая	> 300% от предыдущего значения параметра, или ≥ 2,5 мг%, или диализ

* Никаких серьезных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей.

Необходимость разработки единой классификации ОПП для новорожденных не вызывает сомнений. В большинстве случаев диагностирование развивающейся ОПН происходит отсрочено из-за отсутствия чувствительных диагностических тестов и определенных индикаторов повреждения почек, а изменения в общепринятых диагностических параметрах (креатинин в сыворотке, азот мочевины крови и др.) могут быть оценены как транзиторные [5].

Последние несколько лет было проведено множество исследований, посвященных раннему выявлению специфических маркеров острого почечного повреждения, необходимых для ранней диагностики и направленного лечения ОПН. Как уже говорилось, критерии ОПП основаны на показателях концентрации сывороточного креатинина и количестве выделяемой мочи. Это поздние показатели, и они не обеспечивают раннего обнаружения наступающего ОПП. Их практическая ценность, в лучшем случае, весьма ограничена. В частности, повышенные уровни сывороточного креатинина не информативны ни в отношении точного времени, когда наступает ОПП, ни в отношении его локализации, ни, тем более, в отношении тяжести клубочкового или канальцевого поражения [27]. В целом, как показывают многочисленные исследования, высокий сывороточный креатинин не специфичен для повреждений почек, его уровень может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих ренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, статус обезвоживания и др.), до 50% ренальных функций может быть утрачено еще до повышения креатинина. То есть уровень креатинина не отражает функции почек до того момента, пока не установится

патологическое состояние (т.е. через 2—3 дня после наступления ОПП).

Современные аспекты диагностики острой почечной недостаточности

В настоящее время в литературе обсуждается возможность использования некоторых биомаркеров для прогнозирования развития и исхода ОПН.

Проведенные на сегодня многочисленные исследования показали роль некоторых белков в моче, относящихся к группе биомаркеров острого повреждения почек, которые позволили бы в самые ранние сроки диагностировать патологию, уровень повреждения и своевременно применить лечебные и реабилитационные мероприятия по предупреждению развития хронизации патологического процесса. Каждый биомаркер отражает определенный уровень повреждения нефрона (рис. 1).

На сегодняшний день самыми перспективными в диагностике ОПП у новорожденных являются: *липокалин-2*, *интерлейкин-18 (IL-18)* в моче, *молекула повреждения почки-1 (KIM-1)* и *уровень цистатина С в сыворотке*.

Липокалин-2 (липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, NGAL) является маркером острого повреждения почек. Уровни в моче и плазме коррелируют, если синтез липокалина-2 повышен.

Любая экскреция NGAL в мочу происходит только тогда, когда связана:

- 1) с повреждением проксимальных ренальных канальцев, что предотвращает реадсорбцию NGAL *и/или*
- 2) с повышением синтеза NGAL в почках *de novo* [28].

Особенно высокая концентрация в моче наблюдается при прямой секреции из поврежденных канальцев. Рост концентрации липокалина-2 в моче наблюдается при острой почечной недостаточности, остром тубулярном некрозе или тубулоинтерстициальной нефропатии [29].

NGAL — белок с молекулярной массой 25 кДа. В почках NGAL связан с потреблением железа, связанного с восстановлением и защитой от повреждений, таким образом, NGAL является маркером острого повреждения почек. При повреждении почек, индуцированном искусственным кровообращением, и при нефротоксическом повреждении повышение синтеза *de novo* NGAL в клетках проксимальных канальцев приводит к резкому возрастанию концентрации этого белка и в моче, и в сыворотке. NGAL в моче быстро нарастает при остром почечном повреждении (на 1—2 дня раньше, чем креатинин), при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7—16 раз), так и в моче (в 25 — 1000 раз). NGAL отражает остроту и тяжесть процесса [30]. Высокий уровень выделения NGAL с мочой является предиктором неблагоприятного исхода при ОПН. *Наиболее высокий пограничный уровень NGAL для детей — 100—135 нг/мл.*

KIM-1 (Kidney injury molecule-1) — поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов (полисахаридный комплекс с иммуноглобулином), не содержится в почках здоровых людей, но его очень много есть в пораженных различными патологическими процессами почках. Белок также известен как TIM-1, поскольку экспрессируется на низком уровне субпопуляциями активированных Т-клеток. KIM-1 активируется сильнее прочих белков при повреждении клеток почек и локализован преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток. После повреждения канальцев почек KIM-1 начинает выводиться с мочой. Увеличение выделения KIM-1 с мочой более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов.

Интерлейкин-18 (Interleukin-18, IL-18) относится к провоспалительным цитокинам, вырабатываемый в мочу проксимальным трубчатым эпителием после действия факторов нефротоксичности. Определение IL-18 в моче позволяет определить на самой ранней стадии почечное повреждение, вызванное ишемией или нефротоксинами.

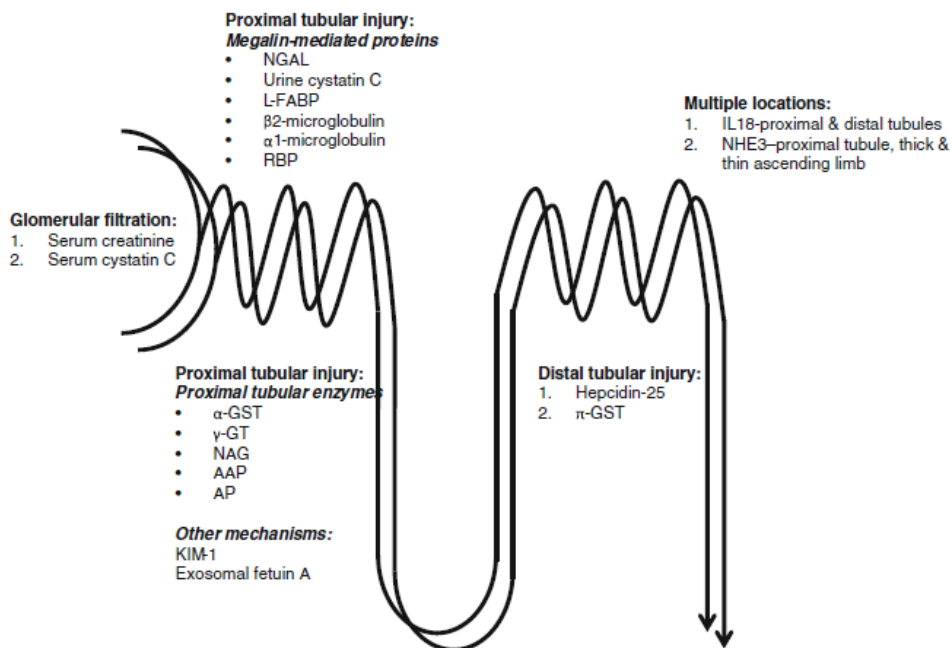


Рис. 1. Биомаркеры ОПП, указывающие на повреждение в определенных структурах нефрона

Цистатин С не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. Цистатин С в настоящее время признан мировым медицинским сообществом как самый точный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В последние годы появились публикации о необходимости более точных эмпирических формул для оценки СКФ у детей, чем предложенная в 1970-х гг. формула Шварца, которая завышает показатель СКФ. Группой ученых из США под руководством George J. Schwartz в 2009 г. была предложена новая эмпирическая формула для расчета СКФ у детей (1—16 лет), в которой учитываются уровень цистатина С, креатинина и мочевины в сыворотке крови [31]:

$$\text{GFR} = 39,1 \times [\text{height}/\text{Scr}]^{0,516} \times [1,8/\text{cystatin C}]^{0,294} \times [30/\text{BUN}]^{0,169} \times 1,099^{\text{male}} \times [\text{height}/1,4]^{0,188}$$

где GFR — скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м); height — рост (м); Scr — креатинин сыворотки (мг/дл); cystatin C — цистатин С сыворотки (мг/л); BUN — азот мочевины крови (мг/дл); male — использование множителя 1,099 для детей мужского пола.

На рис. 2 показаны участки распределения цистатина С по возрастным группам, категории 24—48 нед и 29—36 нед относятся к гестационному возрасту недоношенных новорожденных (забор материала в 1-й день жизни) [30].

Результатом исследования современных биомаркеров ОПП, таких как NGAL, KIM-1, IL-18 в моче и цистатина С в сыворотке крови у новорожденных, проведенного Askenazi с коллегами, стал вывод, что нормативные значения тем выше, чем больше степень недоношенности (табл. 4). Таким образом, исследователям и клиницистам необходимо будет исходить из параметров гестационного возраста и массы тела при рождении для адекватной оценки и интерпретации полученных данных [32].

Несмотря на то что данные биомаркеры продолжают исследовать, определяя их нормативы в каждой когорте пациентов, стало известно о новых параметрах в диагностике ОПП. Так, недавно в «Critical Care» были опубликованы результаты исследований клиники Майо (Mayo Clinic). Они показали два новых биомаркера острого повреждения почек, которые можно легко обнаружить в моче пациентов

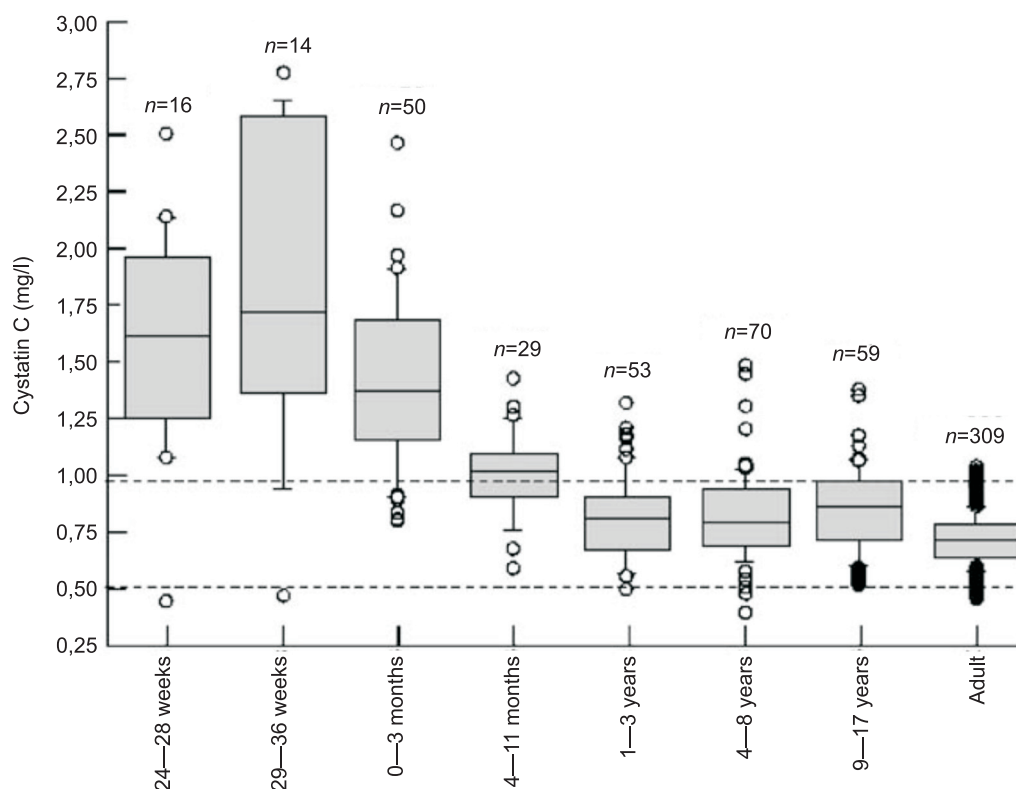


Рис. 2. Распределение цистатина С по возрастным группам

Таблица 4

Уровни NGAL, KIM-1, IL-18 в моче и цистатина С в сыворотке крови у новорожденных в зависимости от гестационного возраста

	≤ 26 нед	26,1—28 нед	28,1—30 нед	30,1—36 нед	p-value
NGAL (ng/mL)	351 (271, 456)	231 (161, 333)	145 (96, 218)	85 (53, 134)	<0,001
IL-18 (pg/mL)	42 (2,0, 67)	41 (21, 81)	30 (14, 63)	67 (29, 155)	<0,57
KIM-1 (pg/mL)	226 (184, 277)	158 (117, 212)	155 (112, 213)	143 (99,207)	<0,04
Cys C (ng/mL)	911 (570, 1454)	457 (195, 1069)	230 (87, 608)	133 (27, 657)	<0,01

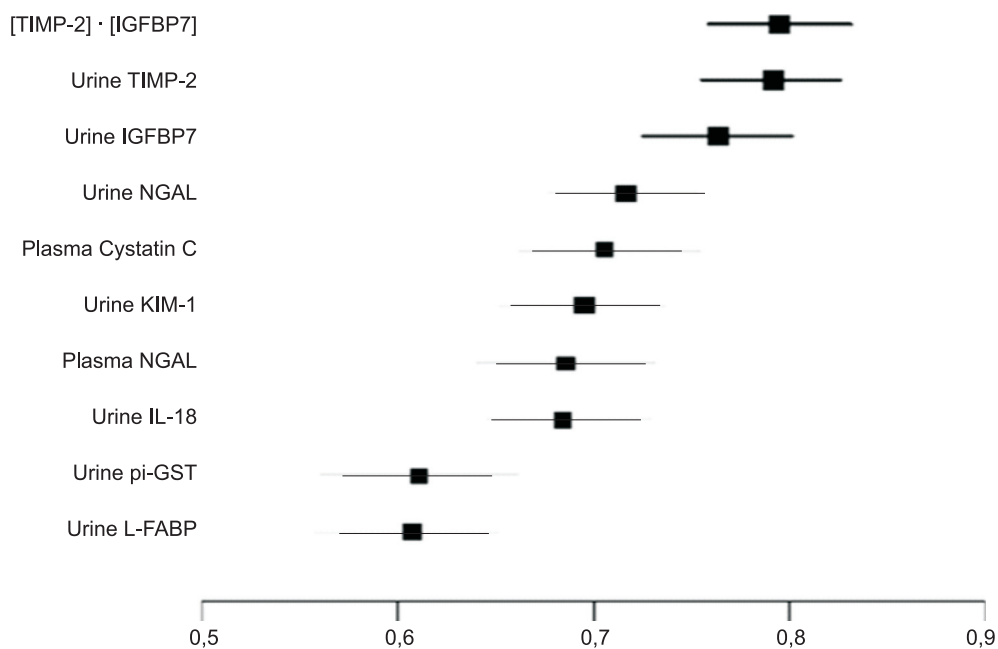


Рис. 3. Корреляция маркеров ОПП с развитием ОПП

примерно на 12—36 ч раньше, чем существующие до сих пор методы определения острой почечной недостаточности, это **белок-7, связывающий инсулиновый фактор роста (Insulin Growth Factor Binding Protein-7, IGFBP-7) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2)**. Неспособность распознавать и контролировать острое повреждение почек на ранней стадии может привести к разрушительным последствиям для пациентов и увеличению расходов на лечение этого состояния. «К сожалению, текущие анализы крови и мочи не в состоянии обнаружить ОПП достаточно рано, чтобы избежать дальнейших осложнений или предоставить любую возможность для оперативного вмешательства», — говорит ведущий автор исследования Киануш Кашани (Kianoush V. Kashani), нефролог интенсивной терапии в клинике Майо. Результаты этого исследования дают врачам инструмент, помогающий определять на ранней стадии, находится ли пациент в группе риска. Исследователи оценили около 340 биомаркеров острого повреждения почек и выделили два вышеуказанных как маркеры с самой высокой корреляцией с ОПП (рис. 3) [33]. Маркеры Insulin Growth Factor Binding Protein-7 (IGFBP-7) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) позже были подтверждены другим многоцентровым исследованием, известным как Sapphire Trial.

В заключение данного обзора можно добавить, что ОПП является независимым фактором риска развития неблагоприятного исхода, в особенности у новорожденных в критических состояниях. Необходимо утвердить единый стандартный подход к диагностике ОПП у новорожденных, разработать критерии ранней диагностики, определить, какие биомаркеры острого повреждения почек являются в этой когорте пациентов самыми достоверными. Все это позволит определить ОПП у новорожденных на более ранних сроках, своевременно вмешаться и в конечном счете улучшить краткосрочный (выживаемость) и отдаленный (ХБП) прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum, R.L. Mehta [et al.] // *Crit. Care.* — 2004. — № 24. — P.204—212.
2. *Hoste, E.* Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria / E. Hoste, J. Kellum // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2006. — Vol. 2. — P.531—537.
3. *Ricci, Z.* Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23. — P.1—7.
4. *Waikar, S.* Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Chertow // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — № 3(3). — P.844—861.
5. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] // *Crit. Care.* — 2004. — № 8. — P.204—212.
6. *Ricci, Z.* RIFLE is alive: long live RIFLE / Z. Ricci // *Crit. Care.* — 2012. — № 16. — P.182.
7. *Ricci, Z.* Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria / Z. Ricci, D.N. Cruz, C. Ronco // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2011. — № 7. — P.201—208.
8. Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients / E. Macedo, J. Bouchard, S.H. Soroko [et al.] // *Crit. Care.* — 2010. — № 14. — P.82.
9. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury / A. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis [et al.] // *Kidney Int.* — 2007. — № 71. — P.1028—1035.
10. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity / M.B. Slater, V. Anand, E.M. Uleryk [et al.] // *Kidney Int.* — 2012. — № 81. — P.791—798.
11. A small postoperative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery / M. Zappitelli, P.L. Bernier, R.S. Saczkowski [et al.] // *Kidney Int.* — 2009. — № 76. — P.885—892.
12. Pediatric RIFLE for Acute Kidney Injury Diagnosis and Prognosis for Children Undergoing Cardiac Surgery: A

- Single-Center Prospective Observational Study / Z. Ricci, M. Di Nardo, C. Iacoella [et al.] // *CogoPediatri. Cardiol.* — 2013. — № 34. — P.1404—1408.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney International Supplements.* — 2012. — Vol. 2, № 1.—126 p.
 14. *Zaccaria, R.* In Focus Neonatal RIFLE / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrol. Dial. Transplant.* — Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA, 2013.
 15. *Чугунова, О.Л.* Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности в лечении и прогнозе): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Л. Чугунова. — М., 2001. — 57 с.
 16. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria / F.B. Plotz, A.B. Bouma, J.A. van Wijk [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2008. — № 34. — P.1713—1717.
 17. *Andreoli, S.P.* Acute renal failure in the newborn / S.P. Andreoli // *Semin Perinatol.* — 2004. — Vol. 28, № 2. — P.112—123.
 18. *Рооз, Р.* Неонатология: практ. рекомендации: пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. — М.: Мед. литература, 2011 — 120 с.
 19. *Bonventre, J.V.* Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of Inflammation / J.V. Bonventre // *Contrib. Nephrol.* — 2007. — Vol. 156. — P.39—46.
 20. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants / R. Koralkar, N. Ambalavanan, E.B. Levitan [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2011. — № 69. — P.354—358.
 21. *Drukker, A.* Renal aspects of the term and preterm infant / A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2002. — Vol. 14, № 2. — P.175—182.
 22. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification / C.T. Bezerra, L.C. Vaz Cunha, A.B. Libório.
 23. *Askenazi, D.* Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — № 24. — P.265—274.
 24. *Jetton, J.G.* Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2012. — № 24. — P.191—196.
 25. *Юрьева, Э.А.* Диагностический справочник нефролога / Э.А. Юрьева, В.В. Длин. — М.: Оверлей, 2007. — 352 с.
 26. *Bellomo, R.* Acute renal failure: Time for consensus / R. Bellomo, J. Kellum, C. Ronco // *Intensive Care Med.* — 2001. — № 27. — P.1685—1688.
 27. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore- iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury / K. Mori [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — № 115. — P.610—621.
 28. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail / P.M. Honore, O. Joannes-Boyau, W. Boer // *Intensive Care Med.* — 2007. — № 33. — P.1866—1868.
 29. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P.265—274.
 30. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / G. Schwartz, A. Mun, M. Schneider, R. Mak [et al.] // *Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20. — P.629—637.
 31. Baseline Values of Candidate Urine Acute Kidney Injury (AKI) Biomarkers Vary by Gestational Age in Premature Infants / D.J. Askenazi, R. Koralkar, E.B. Levitan [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2011. — № 70(3). — P.302—306.
 32. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury / Kashani [et al.] // *Nephrol. Crit. Care.* — 2013. — № 17(1). — 25 p.
 - Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum, R.L. Mehta [et al.] // *Crit. Care.* — 2004. — № 24. — P.204—212.
 2. *Hoste, E.* Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria / E. Hoste, J. Kellum // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2006. — Vol. 2. — P.531—537.
 3. *Ricci, Z.* Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23. — P.1—7.
 4. *Waikar, S.* Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Chertow // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — № 3(3). — P.844—861.
 5. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] // *Crit. Care.* — 2004. — № 8. — P.204—212.
 6. *Ricci, Z.* RIFLE is alive: long live RIFLE / Z. Ricci // *Crit. Care.* — 2012. — № 16. — P.182.
 7. *Ricci, Z.* Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria / Z. Ricci, D.N. Cruz, C. Ronco // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2011. — № 7. — P.201—208.
 8. Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients / E. Macedo, J. Bouchard, S.H. Soroko [et al.] // *Crit. Care.* — 2010. — № 14. — P.82.
 9. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury / A. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis [et al.] // *Kidney Int.* — 2007. — № 71. — P.1028—1035.
 10. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity / M.B. Slater, V. Anand, E.M. Uleryk [et al.] // *Kidney Int.* — 2012. — № 81. — P.791—798.
 11. A small postoperative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery / M. Zappitelli, P.L. Bernier, R.S. Saczkowski [et al.] // *Kidney Int.* — 2009. — № 76. — P.885—892.
 12. Pediatric RIFLE for Acute Kidney Injury Diagnosis and Prognosis for Children Undergoing Cardiac Surgery: A Single-Center Prospective Observational Study / Z. Ricci, M. Di Nardo, C. Iacoella [et al.] // *CogoPediatri. Cardiol.* — 2013. — № 34. — P.1404—1408.
 13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney International Supplements.* — 2012. — Vol. 2, № 1.—126 p.
 14. *Zaccaria, R.* In Focus Neonatal RIFLE / Z. Ricci, C. Ronco // *Nephrol. Dial. Transplant.* — Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA, 2013.
 15. *Чугунова, О.Л.* Porazhenie organov mochevoi sistemy v perinatal'nom i neonatal'nom periode (novye tehnologii v diagnostike, ocenke effektivnosti v lechenii i prognoze): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / O.L. CHugunova. — М., 2001. — 57 s.
 16. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria / F.B. Plotz, A.B. Bouma, J.A. van Wijk [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2008. — № 34. — P.1713—1717.
 17. *Andreoli, S.P.* Acute renal failure in the newborn / S.P. Andreoli // *Semin Perinatol.* — 2004. — Vol. 28, № 2. — P.112—123.
 18. *Рооз, Р.* Neonatologiya: prakt. rekomendacii: per. s nem. / R. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. — М.: Мед. литература, 2011 — 120 с.
 19. *Bonventre, J.V.* Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of Inflammation / J.V. Bonventre // *Contrib. Nephrol.* — 2007. — Vol. 156. — P.39—46.
 20. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants / R. Koralkar, N. Ambalavanan, E.B. Levitan [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2011. — № 69. — P.354—358.
 21. *Drukker, A.* Renal aspects of the term and preterm infant / A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2002. — Vol. 14, № 2. — P.175—182.

REFERENCE

1. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the

22. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification / C.T. Bezerra, L.C. Vaz Cunha, A.B. Libório.
23. *Askenazi, D.* Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — № 24. — P.265—274.
24. *Jetton, J.G.* Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2012. — № 24. — P.191—196.
25. *Yur'eva, E.A.* Diagnosticheskii spravochnik nefrologa / E.A. Yur'eva, V.V. Dlin. — M.: Overlei, 2007. — 352 s.
26. *Bellomo, R.* Acute renal failure: Time for consensus / R. Bellomo, J. Kellum, C. Ronco // *Intensive Care Med.* — 2001. — № 27. — P.1685—1688.
27. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore- iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury / K. Mori [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — № 115. — P.610—621.
28. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail / P.M. Honore, O. Joannes-Boyau, W. Boer // *Intensive Care Med.* — 2007. — № 33. — P.1866—1868.
29. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P.265—274.
30. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / G. Schwartz, A. Mun, M. Schneider, R. Mak [et al.] // *Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20. — P.629—637.
31. Baseline Values of Candidate Urine Acute Kidney Injury (AKI) Biomarkers Vary by Gestational Age in Premature Infants / D.J. Askenazi, R. Koralkar, E.B. Levitan [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2011. — № 70(3). — P.302—306.
32. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury / Kashani [et al.] // *Nephrol. Crit. Care.* — 2013. — № 17(1). — 25 p.

© Э.К. Петросян, 2013

УДК 616.61-008.6-053.31

ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

ЭДИТА КОНСТАНТИНОВНА ПЕТРОСЯН, докт. мед наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1
Российского национального исследовательского медицинского университета, Москва,
тел. (495) 936-92-74, e-mail: Ed3565@yandex.ru

Реферат. Врожденный нефротический синдром (ВНС) является редким заболеванием почек, характеризующийся тяжелой протеинурией, гипопроteinемией и отеками, наблюдающиеся сразу после рождения. В большинстве случаев он обусловлен генетически опосредованными дефектами компонентов гломерулярного фильтрационного барьера, особенно нефрина и подоцина. ВНС может также быть частью какого-либо синдрома или вызван перинатальной инфекцией. Иммуносупрессивная терапия не эффективна при генетических формах ВНС. Трансплантация почек является единственным эффективным лечением. Перед проведением операции следует провести коррекцию гипоальбуминемии. Гиперкалорийная диета является одной из составляющей в ведении этих больных, а также коррекция гипотиреоза, минеральных нарушений, профилактика тромбозов и инфекционных осложнений. Исход пациентов с ВНС без серьезных экстраренальных осложнений сравним с исходом других групп пациентов после трансплантации почки.

Ключевые слова: протеинурия, нефротический синдром, нефрин, подоцин, трансплантация почки

ONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT (literature review)

EDITA K. PETROSYAN

Abstract. Congenital nephrotic syndrome (CNS) is a rare kidney disorder characterized by heavy proteinuria, hypoproteinemia, and edema starting soon after birth. The majority of cases are caused by genetic defects in the components of the glomerular filtration barrier, especially nephrin and podocin. CNS may also be a part of a more generalized syndrome or caused by a perinatal infection. Immunosuppressive medication is not helpful in the genetic forms of CNS, and kidney transplantation is the only curative therapy. Before the operation, management of these infants largely depends on the magnitude of proteinuria. In severe cases, daily albumin infusions are required to prevent life-threatening edema. The therapy, also includes hypercaloric diet, thyroxin and mineral substitution, prevention of thrombotic episodes, and prompt management of infectious complications. The outcome of CNS patients without major extrarenal manifestations is comparable with other patient groups after kidney transplantation.

Key words: proteinuria, nephrotic syndrome, nephrin, podocin, kidney transplantation.

Врожденный нефротический синдром (ВНС) — состояние, характеризующееся выраженной протеинурией, гипоальбуминемией и отеками, наблюдающиеся в течение первых трех месяцев после рождения. Нефротический синдром (НС), выявленный спустя три месяца, но в течение первого года (4—12 мес), определен как инфантильная форма НС. Идиопатический НС наблюдается в детском возрасте после года [1]. Эти определения были использованы

на протяжении десятилетий в помощь практическим врачам. Однако последние исследования демонстрируют, что многие генетические дефекты, являющиеся причиной развития ВНС, могут проявляться в разном возрасте, тем самым ставя под сомнения используемую в настоящее время классификацию ВНС, поскольку все три формы характеризуются общей этиологией, клиникой и исходом НС (таблица). Совершенно очевидно, что такое деление НС в большей степени определено

временным показателем его дебюта. В данной статье описаны наиболее значимые причины развития ВНС, подходы к диагностике и ведения детей в зависимости от этиологии НС.

Этиология врожденного нефротического синдрома

Генетические
Мутация гена нефрина (NPHS1, финский тип ВНС). Мутация гена подоцина (NPHS2) Мутация гена WT1 (синдром Денис—Драша, синдром Фрайзера, изолированный ВНС). Мутации гена LamB2 (синдром Пирсона, изолированный ВНС). Мутация гена PLCE1. Митохондриальная цитопатия (синдром глухоты, диабета, кардиомиопатии). ВНС с или без патологии ЦНС и других пороков развития (отсутствие генных дефектов)
Инфекционные
Врожденный сифилис. Токсоплазмоз, малярия. Цитомегаловирус, краснуха, гепатит В, ВИЧ
Другие причины
Неонатальная системная красная волчанка. Неонатальные аутоантитела против нейтральной эндопептидазы. Неонатальный НС, обусловленный лечением матери стероидами и хлорфенирамином

Врожденный нефротический синдром финского типа (мутации гена NPHS1) характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Большая часть младенцев рождаются преждевременно с низкой массой тела. Плацента увеличена, вес ее превышает массу новорожденного более чем на 25%. Отечный синдром у новорожденного наблюдается уже при рождении или в течение нескольких последующих дней вследствие развившегося тяжелого нефротического синдрома. Массивная протеинурия сопровождается выраженной гипоальбуминемией и серьезной гипогаммаглобулинемией. Морфологическая картина почек характеризуется наличием микрокист в тубулярном аппарате в сочетании с подоцитарной патологией — диффузное сглаживание «ножек» подоцитов [28]. Иммуногистохимическое исследование выявило отсутствие нефрина в щелевой диафрагме.

В 1998 г. Kestila и соавт. обнаружили ген, ответственный за развитие врожденного нефротического синдрома финского типа — NPHS1, расположенный на 19-й хромосоме (19q13.1) [30]. Он состоит из 29 экзонов. Среди финской популяции отмечаются две мутации: делеция во 2-м экзоне — Fin-major и нонсенс-мутация в 26-м экзоне — Fin-minor. Обе мутации ведут к нарушению синтеза нефрина. Среди пациентов нефинской популяции описаны более 60 различных, включая делецию, миссенс- и нонсенс-мутации в других экзонах [4].

Структурн, нефрин — трансмембранный белок, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов с адгезивными функциями, с молекулярной массой 185-kDa, состоящий из 1241 аминокислотного остатка [34]. Нефрин имеет три отличающихся области: большая внеклеточная область, трансмембранная и внутриклеточная области. Высокогликолизированная внеклеточная область состоит из восьми иммуноглобулиновых частей и одной фибронектиновой части. Внутриклеточная область содержит несколько остатков

тирозина, которые являются возможными локусами для фосфорилирования. Фактически, нефрин, как было выявлено, находится в состоянии фосфорилирования [49]. Структура нефрина и местоположение его в щелевой диафрагме вело к гипотезе, что гомофильное взаимодействие нефрина связывает два противоположных подоцита, формируя последнюю [22].

Пристальное изучение генетических мутаций NPHS1 позволило обнаружить более легкие формы течения врожденного нефротического синдрома финского типа.

Koziell и соавт. [31] описали клиническое течение ВНСФТ у шестерых детей, пятеро из которых были из Мальты. При генетическом исследовании была обнаружена гомозиготная мутация R 1160X гена NPHS1. Более легкое течение ВНСФТ Koziell связывает с женским полом, так как пятеро из шести детей были девочками. Schultheiss и соавт. [47] описали ВНСФТ у двух близнецов, мальчика и девочки с персистирующим течением нефротического синдрома с рождения. Хроническая почечная недостаточность развилась у них в 20 и 24 года. При генетическом исследовании выявлены гетерозиготные мутации NPHS1 — L130F и C623F. Patrakka и соавт. [40] привели клинический случай ВНСФТ у девочки с мутацией во 2-м экзоне R743C. Степень протеинурии у девочки значительно снизилась при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и метиндола. Интересно, что при сочетанной мутации в Fin-major и Fin-minor локусах, эффект на аналогичной терапии не получен.

Генетически обусловленное отсутствие синтеза нефрина у больных нефротическим синдромом финского типа, формирует другую, не менее важную, проблему, связанную с рецидивом НС в трансплантированной почке. Циркулирующие аутоантитела к нефрину играют патогенетическую роль в рецидиве НС после трансплантации [7].

Аутосомно-рецессивный нефротический синдром и мутация гена NPHS2. Роль подоцина в формировании НС была наиболее изучена после обнаружения гена, кодирующего этот белок. NPHS2-ген подоцина расположен в хромосоме 1q25-q31 [9]. Мутация гена подоцина выявлена в 45—55% случаев при семейном НС и в 8—20% случаях спорадически возникшего НС.

Описаны более чем 30 патологических мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, приводящие к изменениям структуры белка [46]. Обнаружено, что среди населения Франции и Германии наиболее часто встречается R138Q-мутация [52], в то время как мутация P20L отмечалась у итальянцев, и при семейном НС в турецкой популяции. Мутация гена подоцина также была обнаружена у пациентов с врожденным и инфантильным НС. Исследовав 27 детей с врожденным нефротическим синдромом Schultheiss и соавт. выявили гомозиготные и гетерозиготные мутации по подоцину у 11 младенцев и у 15 по нефрину [47]. И только у одного ребенка не было найдено генетических аномалий. Weber и соавт. описали три случая врожденного НС с гомозиготной мутацией R138Q [52]. Интересным является проявление гетерозиготных мутаций подоцина в фенотипе. Замечено, что появление протеинурии варьирует от нескольких месяцев от рождения до нескольких лет. Более того, было продемонстрировано, что трое из девяти детей с гетерозиготными мутациями имели стероидную чувствительность, а двое ответили

на терапию циклоспорином А [46]. Однако у 5 из 10 пациентов с гетерозиготными мутациями наблюдался достаточно быстрый выход в ХПН. А больные с благоприятным течением нефрита в морфологической картине имели признаки ФСГС, при иммуногистохимическом исследовании почечной ткани отмечалось нарушение в распределении подоцина в подоцитах [57]. Кроме того, гетерозиготные мутации подоцина отмечались у фенотипически здоровых родителей больных детей с гомозиготными мутациями того же аллеля. Все эти данные требуют дальнейшего изучения и осмысления.

Морфологическими маркерами НС, вызванного мутациями подоцина, чаще всего является ФСГС, реже минимальные изменения и еще реже IgM-нефропатия. Однако в экспериментальной работе Huber и соавт. [29] у мышей-нокаут по NPHS2 отмечалось внутриутробное развитие НС, а в морфологической картине отмечался выраженный мезангиальный склероз в сочетании с тубулярным кистозом с вакуолизацией эпителия, что во многом напоминает морфологическую картину врожденного НС финского типа. При электронной микроскопии отмечалось диффузное сглаживание «ножек» подоцитов. Данный НС характеризуется стероидрезистентностью и, более того, его не удалось купировать, используя в лечении циклоспорин А и циклофосфан.

В последнее время появились работы, в которых продемонстрированы сочетанные мутации гена подоцина и нефрина в структуре ВНС [47]. Так, у 5 больных с гомозиготной мутацией NPHS1 был выявлен гетерозиготный полиморфизм R229Q, а у 4 пациентов с гомозиготной мутацией NPHS2 также отмечалась гетерозиготная мутация NPHS1.

Другой, не менее важной проблемой является возможность развития НС в трансплантате. Данные двух крупных исследований указывают, что возникновение НС у пациентов с мутациями NPHS2 редки. Ruf и соавт. только у 2 (8%) из 24 пациентов с мутациями NPHS2 зафиксировали протеинурию в посттрансплантационный период [48]. По данным Weber и соавт., среди 32 пациентов с двумя NPHS2 мутациями, только у одного вновь появилась протеинурия с формированием ФСГС в трансплантате спустя 2 года после проведенной операции [52]. Интересным оказался тот факт, что этот пациент имел гомозиготную мутацию R138Q, а донорская почка была материнской с гетерозиготной мутацией R138Q. Bertelli и соавт. описали два случая возврата НС из девяти больных с гомозиготной и гетерозиготной NPHS2 мутацией [7]. Эти два пациента имели гомозиготную мутацию R138Q. Протеинурия выявлена спустя 10 и 300 дней после трансплантации. У последнего при морфологическом исследовании биоптата обнаружен ФСГС. Купировать НС удалось только используя плазмозферез в сочетании с циклофосфамидом. При этом формирование антиподоцитарных антител не отмечалось ни у одного из пациентов. Значимым фактором для формирования ФСГС и связанного с ним НС отводится наличие циркулирующего фактора проницаемости, который всегда выявляется у больных с мутацией подоцина [10]. Возможно, что в ряде случаев рецидивы ФСГС в трансплантате обусловлены наличием этого фактора у больных.

Синдром Пиерсона. В 1963 г. Pierson и соавт. описали врожденный нефротический синдром в сочетании с аномалиями глаз в виде микрокории [42]. Однако генетическая основа данного синдрома была выявлена M. Zenker и соавт., исследовавшие в двух близкород-

ственных семьях с 11 потомками, имевших аномалии глаз (микрокорию) [61]. С помощью гомозиготного картирования этих семей они смогли выявить кандидатный ген, локализованный на 3p14-p22 хромосоме, ответственный за синтез β_2 -ламинина. В настоящее время обнаружено более 10 мутантных локусов гена, клинически проявляющегося синдромом Пиерсона. Морфологически синдром Пиерсона характеризуется диффузным мезангиальным склерозом. В ряде случаев в сочетании с полулуниями [50].

β_2 -ламинин является одним из цепей сложного гетеротримерного пептида, играющего различную роль в разных тканях. Гетеротримерный пептид содержит три цепи ламининовых белков: α -, β - и γ -цепи. В 2005 г. была создана номенклатура ламинина, основанная на разновидности и количестве цепей, образующих молекулу, например, ламинин-521 содержит $\alpha 5$ -, $\beta 2$ - и $\gamma 1$ -цепи [2]. Молекула ламинина является компонентом базальной мембраны гломерулы, сетчатки, а также базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз. Более того, ламинин играет роль в дифференциации пресинаптических и постсинаптических цепей периферической нервной системы в скелетной мускулатуре. У мышей-нокаут по гену LAMB2^{-/-} отмечалась клиническая симптоматика паралича, обусловленная нарушением мышечной сократимости. Генетический анализ у детей с врожденным и инфантильным НС, среди которых мутация LAMB2 встречалась в 2,5%, продемонстрировал, что в дебюте клинически синдром Пиерсона может проявляться изолированным НС [27]. Глазные нарушения реализовываются в более поздний период. Более того, микрокория является не единственной формой патологии глаз, характерной для синдрома Пиерсона. Описаны случаи ВНС в сочетании с катарактой и миопией, при которых находили мутации LAMB2 [24]. В 2007 г. Elke Wühl и соавт. описали клинические признаки нервной симптоматики больных с синдромом Пиерсона [54]. У части детей в возрасте от 1,3 до 4,8 года с мутацией гена Lamb2, которым была проведена трансплантация почки, отмечалась выраженная мышечная гипотония, нарушение психомоторного развития и развитие слепоты.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией гена PLCE1 (NPHS3). В 2006 г. группа ученых выявила новую мутацию гена NPHS3 (PLCE1-фосфолипазы С эпсилон-1), обуславливающая развитие врожденного и инфантильного нефротического синдрома, морфологически характеризующийся преимущественно диффузным мезангиальным склерозом или ФСГС [26]. Интересной оказалась эффективность стероидной терапии в сочетании с ингибиторами кальциневрина у детей с гомозиготной укороченной мутацией NPHS3. Последующие исследования показали, что мутации в PLCE1 были выявлены в 28% случаев изолированного ДМС [20]. Последние работы продемонстрировали, что нарушение функции PLCE1 является следствием различных мутаций и что у части людей мутация PLCE1 может протекать бессимптомно [6]. Это означает, что еще предстоит выделить гены-модификаторы, взаимодействие которых приводит либо к развитию ДМС, либо к ФСГС [21].

PLCE1 является членом семейства фосфолипазных белков, которые катализируют гидролиз полифосфоинозитов, таких как фосфатдидоинозитол-4,5-бисфосфат [PtdIns (4,5) P2] к производству второго посредника

Ins (1,4,5) P3 и диацилглицерола [56]. Продукты этой реакции инициируют каскад внутриклеточных ответов, которые приводят к росту клеток, дифференцировке и экспрессии генов. Механизмы, вследствие которых мутации гена PLCE1 вызывают нефротический синдром, не до конца изучены. Было установлено, что PLCE1 экспрессируется в развивающихся и зрелых подоцитах и что в результате мутации гена PLCE1 экспрессия подоцина и нефрина уменьшается [37].

Мутации гена супрессора опухоли Вильмса (WT1). Ген WT1, кодирующий транскрипционный фактор, состоит из 10 экзонов. С 1-го по 6-й экзон кодируют транскрипционно-регулирующую область, богатую пролин/глутаминовой кислотами, а с 7-го по 10-й экзон осуществляют кодирование четырех цинковых «пальцев» ДНК-связывающих область. Два альтернативно связанных региона, один из которых соответствует 17 аминокислотным остаткам и кодируется 5-м экзоном, а второй, кодируемый 9-м экзоном — трем аминокислотам — лизин-треонин-серин (KTS), определяют синтез четырех изоформ белка с определенными устойчивыми размерами и функциями [44].

Выраженная экспрессия WT1 отмечается в период эмбриогенеза, являясь антагонистом PAX2. В зрелой почке экспрессия WT1 сохраняется в подоцитах и в эпителиальных клетках капсулы Шумлянско—Боумана. В экспериментальной работе на мышах при разрушении гена WT1 отмечалось отсутствие почек и гонад, что подтверждало ключевую роль данного гена в формировании мочеполовой системы [43].

Синдром Дениса—Драша. Ассоциация врожденно нефротического синдрома с мужским псевдогермафродитизмом и нефробластомой характеризуется как синдром Дениса—Драша (Denys—Drash) [36]. Впервые этот синдром был описан в 1967 г. P. Denys и соавт. [14]. В 1970 г. A. Drash и соавт. опубликовали аналогичное наблюдение [16]. При синдроме Дениса—Драша выявлена миссенс-мутация гена WT1, картированного на хромосоме 11p13. Большинство миссенс-мутаций выявлены в 8-м и 9-м экзоне, кодирующие 2-й и 3-й цинковый «палец». Эти мутации изменяют структурную организацию последних, и следовательно, в результате нарушается их способность связывания с ДНК [41].

У большинства больных отмечается либо отсутствие, либо снижение ядерной экспрессии WT1, с чем связано структурное изменение белка [59]. Нарушенная экспрессия WT1 приводит к повышенной экспрессии его антагониста PAX2, который в норме в поздние стадии развития клубочка не обнаруживается.

В клинической картине чаще наблюдается изолированная протеинурия. Нефротический синдром может формироваться позже и характеризуется стероидрезистентностью. В морфологической картине ткани почек определяется диффузный мезангиальный склероз. Нефробластома, как правило, появляется позже остальных компонентов триады [14, 16]. Этот факт побуждает к исключению нефробластомы и проведению кариотипирования у детей с женским фенотипом, больных гломерулопатией с морфологической картиной мезангиального склероза. Все больные с генотипом 46XY имеют урогенитальный синус или женский фенотип и дисгенезию гонад. НС прогрессирует в ХПН до 4 лет.

Синдром Фрайзера характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, прогрессивной гломерулопатией и гонадобластомой [17]. Дебют заболе-

вания, проявляющийся изолированной протеинурией, диагностируют в раннем или в дошкольном возрасте. Следует отметить, что течение заболевания более благоприятное в сравнении с синдромом Денис—Драш. ХПН наступает спустя 20—30 лет от дебюта болезни. Морфологически гломерулопатия при синдроме Фрайзера характеризуется как фокально-сегментарный гломерулосклероз. О синдроме Фрайзера следует думать при наличии нефротического синдрома у женщин в сочетании с аменореей [3].

Причиной развития данного синдрома служит мутация в 9-м интроне гена WT1, в результате которой снижается синтез +KTS изоформы белка. Полуколичественный ПЦР-анализ, проведенный у больных, обнаружил снижение количества +KTS изоформ в сравнении со здоровыми [13]. Классический синдром Фрайзера включает гломерулопатию, с женским фенотипом и кариотипом 46XY. Однако в ряде случаев синдром Фрайзера может диагностироваться у женщин с генетическим женским кариотипом и гломерулопатией в виде ФСГС [12, 13]. Denamir и соавт. [13] описал случай семейного нефротического синдрома у матери и ее ребенка. Маме в возрасте 6 лет диагностировали стероидрезистентный нефротический синдром. У нее был фенотипический и генетический женский тип с нормальными половыми функциями. У ее дочери был диагностирован синдром Дениса—Драша и выявлен кариотип 46XY. При генетическом исследовании гена WT1 и у матери и у дочери обнаружена мутация в 9-м интроне. Второе наблюдение касается семьи, в которой мать с персистирующим гормонорезистентным НС родила двух девочек [12]. У одной из них была диагностирована первичная аменорея, кариотип 46XY и гонадальный дисгенез в сочетании с гломерулопатией. У ее сестры половое развитие было нормальное и женский кариотип. Однако при генетическом исследовании у всех троих была выявлена мутация гена WT1 в 5-й позиции в 9-м интроне. Таким образом, мутации гена WT1 могут быть причиной развития гломерулопатии с ФСГС у девочек.

Следует отметить, что в трансплантированной почке у больного с синдромом Дениса—Драша и синдромом Фрайзера, рецидив заболевания не отмечается, что позволяет продлить жизнь обреченных детей.

Синдром Галловой—Мовата характеризуется сочетанием микроцефалии, врожденного нефротического синдрома и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и является чрезвычайно редким генетическим заболеванием, которое передается по аутосомно-рецессивному пути.

В 1968 г. Galloway и Mowat впервые описали брата и сестру с микроцефалией, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и нефротическим синдромом, которые в возрасте 20 и 28 мес умерли от почечной недостаточности [18]. Sharigo и соавт. наблюдали вторую семью без родственных связей между родителями, сын и дочь в которой имели грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, проявляющаяся рвотой с рождения, аномально большие уши [48]. Альбуминурия присутствовала с самого рождения. При аутопсийном исследовании почек этих детей была выявлена микрокистозная дисплазия в сочетании с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Более того, у девочки наблюдалось расщепление передних камер обоих глаз. Брат умер в возрасте 14 дней, а сестра в 3 года. В 1987 г. Roos и соавт. опубликовали 12 случаев с аналогичной кли-

нической картиной [45]. В 1994 г. Garty и соавт. описали еврейскую близкородственную семью (между дядей и племянницей) североафриканского происхождения, в которой из 8 детей 2 мальчика и одна девочка имели врожденный нефротический синдром, обусловленный диффузным мезангиальным склерозом, микроцефалией и задержкой психомоторного развития [19]. Все 3 детей умерли в возрасте до 3 лет. Garty и соавт. опубликовали 19 случаев врожденного нефротического синдрома с микроцефалией, у 4 из них были выявлены гистологические признаки диффузного мезангиального склероза [19]. При наличии врожденного гипотиреоза, обусловленного гипоплазией щитовидных желез, гипоплазия надпочечников может также входить в структуру данного синдрома.

Однако поиск гена, ответственного за развития этого синдрома, до настоящего времени не увенчался успехом. Так, A. Dietrich и соавт. исследовали у 18 детей с синдромом Galloway—Mowat мутации генов β 2-ламнина (LAMB2), α 5-ламнина (LAMA5), α 3-интегрин (ITGA3), β 1-интегрин (ITGB1) и α -актина-4 (ACTN4) [15]. Отсутствие мутаций в вышеописанных генах исключило роль белков, кодируемых этими генами в патогенезе синдрома Galloway—Mowat.

Негенетические формы ВНС. Несмотря на то что генетические формы составляют подавляющее большинство ВНС, однако в развивающихся странах инфекции могут также являться этиологической основой развития ВНС. Давно известно, что врожденный сифилис может обуславливать развитие нефротического синдрома у новорожденных [51], морфологической основой которого является мембранозная нефропатия. Антибактериальная терапия пенициллином препятствует развитию необратимых поражений почек. Токсоплазмоз, врожденная краснуха, вирусный гепатит В и вирус иммунодефицита человека также могут вызвать развитие ВНС. Как правило, его проявление наблюдается у детей старше 1 года, но может встречаться и в неонатальном возрасте. N. Vesbas и соавт. опубликовали случай ВНС, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией [8]. Однако следует помнить, что в случае отсутствия эффекта от противовирусной терапии ганцикловиром у этих детей необходимо определить генетическую основу ВНС. Среди неинфекционных форм ВНС хотелось бы отметить системную красную волчанку, наблюдаемую у новорожденных от матерей с данным заболеванием [36], а в последнее время ассоциацию ВНС с аллоиммунизацией новорожденных против нейтральных эндопептидаз, экспрессируемых на подоцитах [11].

Диагностика ВНС основана на клинико-лабораторных изменениях, характерных для нефротического синдрома независимо от возраста. Как правило, для ВНС характерна тяжелая протеинурия до 20 г/л, гипоальбуминемия — менее 10 г/л. Однако степень протеинурии может варьировать в зависимости от клинической формы НС. В мочевом синдроме нередко присутствуют эритроциты и лейкоциты. Функция почек в течение первых месяцев остается сохранной. Вследствие гипоальбуминемии, гипертония не наблюдается, ее появление быстрее служит маркером формирования нефросклероза и развития почечной недостаточности. Для новорожденных с ВНС финского типа характерно увеличение массы плаценты более 25% от нормы. Но аналогичные изменения могут наблюдаться и при других формах ВНС [14]. При ультразвуковом исследо-

вании почек отмечается их увеличение и гиперэхогенность коркового слоя. Биопсия почек мало помогает в определении этиологии ВНС, поскольку многие формы имеют схожие морфологические изменения, такие как болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз. Более того, такие изменения, как дилатация и фиброз канальцев, не имеют прогностического значения для детей с ВНС. Морфологическое исследование следует проводить в случае наличия антител к нефрину, подоцину, ламинину и другим компонентам подоцита для иммуногистохимического исследования почек. Генетическое исследование является золотым стандартом для определения генетических форм ВНС. Учитывая, что ВНС входит в состав некоторых синдромов, необходимо тщательное обследование других органов и систем для выявления их аномалий строения или нарушения функции. Следует помнить, что при изолированном ВНС возможна гипертрофия миокарда, которую не следует рассматривать в структуре полисиндромного поражения.

ВНС финского типа может быть заподозрен еще в пренатальном периоде. При повышении уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и в сыворотке крови матери, при исключении анэнцефалии и других мальформаций следует заподозрить ВНС финского типа. Следует помнить, что для гетерозиготных форм ВНС финского типа данное повышение альфа-фетопротеина может быть транзитным, поэтому следует провести повторный анализ до 20-й нед беременности [39].

Ведение детей с ВНС. В отличие от детей более старшего возраста с НС, использование стероидов и других иммуносупрессивных препаратов не рекомендуется. Основная цель в лечении заключается в контроле отека, азотемии, предупреждении и лечении осложнений, таких как инфекция и тромбозы. В большинстве случаев трансплантация почки является единственным лечением.

Инфузия альбумина. Величина потери белка с мочой является основным критерием для определения дозы и длительности инфузии альбумина. Как правило, используют 20% раствор альбумина вместе с внутривенным введением фуросемида (0,5—1 мг/кг). Поскольку инфузия альбумина будет ежедневной, следует использовать центральные венозные катетеры. Инфузия альбуминов в первые недели должна продолжаться не более 2 ч, а доза составлять 1—5 мл/кг. В дальнейшем, через несколько недель, доза альбумина увеличивается до 15—20 мл/кг с увеличением продолжительности введения до 6 ч. Данная терапия корректирует гипоальбуминемии и отечный синдром.

Медикаментозная терапия. С антипротеинурической целью можно использовать ингибиторы АПФ и индометацин [35]. Однако новорожденные с ВНС финского типа и с мутацией гена подоцина на данную терапию не отвечают [23]. Для коррекции гипотиреоза, характерного для детей с ВНС, необходимо назначение препаратов тироксина в дозе 6,25—12,5 мг/сут. Лечение инфекции осуществляется антибактериальными препаратами, но не следует их применять в постоянном режиме с целью профилактики инфекции, так как, кроме развития устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам, эффектов предупреждения инфекции она не имеет. А вот для предупреждения тромбозов следует использовать антикоагулянты, например варфарин.

Нутритивная поддержка. Основная цель нутритивной поддержки — это обеспечить высококалорийное питание (130 ккал/кг сут) с высоким содержанием белка (3—4 г/кг/сут). Грудное молоко и молочные смеси являются первыми продуктами для питания детей с ВНС. Увеличение белковой нагрузки должно происходить за счет казеинового белка, а калорийность может быть увеличена путем использования рапсового и подсолнечного масла [25]. Подключение глюкозных полимеров может также покрывать затраченную энергию растущего младенца. Коррекция гиперпаратиреоза у детей с ВНС проводится использованием витамина D2 (400 МЕ/сут), препаратами кальция (500—1000 мг/сут) и магния (50 мг/день). Несмотря на выраженные отеки, у этих детей следует поддерживать водный баланс ежедневным потреблением воды около 100—130 мл/кг.

Нефроэктомия. Односторонняя нефроэктомия, используемая в некоторых центрах, уменьшает потерю белка, а тем самым и частоту инфузий альбумина [32]. У этих детей возможна пересадка почки в более позднем возрасте.

Другой подход заключается в проведении двусторонней нефроэктомии при регистрации ВНС, подключения заместительной почечной терапии в виде перитонеального диализа и проведения трансплантации почки при достижении ребенком веса 9 кг и более с экстраперитонеальным размещением трансплантата. В ряде клиник двусторонняя нефроэктомия с подключением перитонеального диализа проводится при весе ребенка не менее 7 кг [23].

И третий путь терапевтического подхода при ВНС — раннее проведение трансплантации почки с внутрибрюшинным размещением трансплантата при одновременной двусторонней нефроэктомии.

Трансплантация почки. Почечная трансплантация является единственным эффективным способом лечения детей с ВНС. Обычно трансплантацию почек детям с ВНС проводят в возрасте 1—2 лет, используя почку взрослого человека. Поэтому для поддержания оптимального кровотока в почечной артерии ребенку следует проводить обильную гидратационную терапию (3000 мл/м²) [23]. Использование иммуносупрессоров должно быть сбалансированным для предотвращения отторжения почек, с одной стороны, с другой — чтобы избежать многие побочные эффекты, обусловленные этими препаратами. Рецидивы НС в аллотрансплантате весьма редки, но в случае их регистрации возможно использование циклофосфамида и плазмофереза [33].

Выживаемость пациентов, по данным единичных центров, в течение 5 лет составляет более 90%, а выживаемость трансплантата — более 80% [5, 38]. Хроническая нефропатия аллотрансплантата является одной из основных проблем у этих пациентов и второй трансплантации им не избежать в старшем возрасте.

Выводы. В течение последних нескольких лет наши знания о генетической и молекулярной основах ВНС резко возросло. Структурные белки подоцита играют ведущую роль в клубочковой фильтрации, а мутации в генах, кодирующие нефрин, подоцин, ламинин и белок опухоли Вильмса, в большинстве случаев является причиной развития ВНС. Следует ожидать, что в ближайшем будущем будут найдены генетически обусловленные дефекты других белков подоцита как этиологический фактор ВНС. Однако хочется отметить, что за последние годы достигнут определенный прогресс в ведении таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Antignac, C.* Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome / *C. Antignac // J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P.447—449.
2. A simplified laminin nomenclature / *M. Aumailley [et al.] // Matrix Biology.* — 2005. — Vol. 24, № 5. — P.326—332.
3. Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome / *S. Barbaux, P. Niaudet, M.C. Gubler [et al.] // Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17. — P.467—469.
4. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome / *O. Beltcheva, P. Martin, U. Lenkkeri, K. Tryggvason // Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 17. — P.368—373.
5. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study / *M. Benfield, R. McDonald, S. Bartosh [et al.] // Pediatr. Transplant.* — 2003. — № 7. — P.321—331.
6. *Hinkes, B.G.* NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome / *B.G. Hinkes // Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P.847—850.
7. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin / *R. Bertelli, F. Ginevri, G. Caridi [et al.] // Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P.1314—1321.
8. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis / *N. Besbas, U. Bayrakci, G. Kale [et al.] // Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P.740—742.
9. *Niaudet P. & Antignac C.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome / *N. Boute, O. Gribouval, S. Roselli [et al.] // Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 24. — P.349—354.
10. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome / *M. Carraro, G. Caridi, M. Bruschi [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P.1946—1952.
11. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies / *H. Debiec, J. Nauta, F. Coulet [et al.] // Lancet.* — 2004. — № 364. — P.1194—1196.
12. Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female / *L. Demmer, W. Primack, V. Loik [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2215—2218.
13. Mother-to-child transmitted WT1 splice-site mutation is responsible for distinct glomerular diseases / *E. Denamur, N. Bocquet, B. Mougnot [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2219—2223.
14. Association d'un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphroditisme masculine, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parynchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY / *P. Denys, P. Malvaux, H. Van den Berghe [et al.] // Arch. Pediatr.* — 1967. — Vol. 24. — P.729—739.
15. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway—Mowat syndrome / *A. Dietrich, V. Matejas, M. Bitzan [et al.] // Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23, № 10. — P.1779—1786.
16. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms tumor, hypertension and degenerative renal disease / *A. Drash, F. Sherman, W. Hartmann [et al.] // J. Pediatr.* — 1970. — Vol. 76. — P.585—593.
17. *Frasier, S.* Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins / *S. Frasier, R.A. Bashore, H.D. Mosier // J. Pediatr.* — 1964. — Vol. 64. — P.740—745.
18. *Galloway, W.H.* Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs / *W.H. Galloway, A.P. Mowat // J. Med. Genet.* — 1968. — Vol. 5. — P.319—321.
19. Microcephaly and congenital nephrotic syndrome owing to diffuse mesangial sclerosis: an autosomal recessive syndrome / *B.Z. Garty, B. Eisenstein, J. Sandbank [et al.] // J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 31. — P.121—125.
20. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) / *R. Gbadegesin, B.G. Hinkes,*

- B. Hoskins [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23, № 4. — P.1291—1297.
21. Exclusion of homozygous PLCE1 (NPHS3) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS / R. Gbadegesin, B. Bartkowiak, P.J. Lavin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — № 2. — P.281—285.
 22. Homodimerization and Heterodimerization of the Glomerular Podocyte Proteins Nephric and NEPH1 / P. Gerke, T.B. Huber, L. Sellin [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P.918—926.
 23. *Jalanko, H.* Congenital nephrotic syndrome / H. Jalanko // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P.2121—2128.
 24. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders / K. Hasselbacher [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P.1008—1012.
 25. Congenital nephrotic syndrome / C. Holmberg, K. Tryggvason, M. Kestila, H. Jalanko; E. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet (eds) // *Pediatric nephrology.* — 5th ed. — Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2004. — P.503—516.
 26. Positional cloning uncovers mutation in PLCE1 responsible for a nephritic syndrome variant that may be reversible / B. Hinkes, R.C. Wiggins, R. Gbadegesin [et al.] // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P.1397—1405.
 27. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) / B.G. Hinkes, B. Mucha, C.N. Vlangos, R. Gbadegesin [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 119, № 4. — P.907—919.
 28. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients / N.-P. Huttunen, J. Rapola, J. Vilksa, N. Hallman // *Int. J. Pediatr. Nephrol.* — 1980. — Vol. 1. — P.10—16.
 29. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains / T.B. Huber, M. Simons, B. Hartleben [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12. — P.3397—3405.
 30. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein — nephrin — is mutated in congenital nephrotic syndrome / M. Kestila, U. Lenkkeri, M. Mannikko [et al.] // *Mol. Cell.* — 1998. — Vol. 1. — P.575—582.
 31. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional interrelationship in glomerular filtration / A. Koziell, V. Grech, S. Hussain [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P.379—388.
 32. *Kovacevic, L.* Management of congenital nephrotic syndrome / L. Kovacevic, C. Reid, S. Ridgen // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P.426—430.
 33. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephritic syndrome of the Finnish type / A.M. Kuusniemi, E. Qvist, Y. Sun [et al.] // *Transplantation.* — 2007. — Vol. 83. — P.1316—1323.
 34. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations / U. Lenkkeri, M. Mannikko, P. McCready [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P.51—61.
 35. A stepwise approach to treatment of early onset nephritic syndrome / C. Licht, F. Eifinger, M. Gharib, G. Offner [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P.1077—1082.
 36. *Massengill, S.F.* Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome / S.F. Massengill, G.A. Richard, W.H. Donnelly // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 124, № 1. — P.27—31.
 37. Mutational analysis of PLCE1 gene in families with autosomal recessive steroid-resistant nephritic syndrome (SRNS) / F. Nevo, O. Gribouval, A. Pawtowski [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18. — P.132.
 38. Graft function 5—7 years after renal transplantation in early childhood / E. Qvist, J. Laine, K. Runnholm [et al.] // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 67. — P.1043—1049.
 39. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations / J. Patrakka, P. Martin, R. Salonen [et al.] // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P.1575—1577.
 40. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin / J. Patrakka, V. Ruotsalainen, P. Reponen [et al.] // *Transplantation.* — 2002. — Vol. 73. — P.394—403.
 41. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome / J. Pelletier, W. Bruening, C.E. Kashtan [et al.] // *Cell.* — 1991. — Vol. 67. — P.437—447.
 42. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney / M. Pierson, J. Cordier, F. Hervouuet, G. Rauber // *J. Genet. Hum.* — 1963. — Vol. 12. — P. 184—213.
 43. The candidate Wilms' tumor gene is involved in genitourinary development / P.K. Jones, S. Fleming, D. Davidson [et al.] // *Nature.* — 1990. — Vol. 346. — P.194—197.
 44. *Reddy, J.C.* The WT1 Wilms' tumor suppressor gene: how much do we really know? / J.C. Reddy, J.D. Licht // *Biochim Biophys Acta.* — 1996. — Vol. 1287. — P.1—28.
 45. Congenital microcephaly, infantile spasms, psychomotor retardation, and nephrotic syndrome in two sibs / R. Roos, P. Maaswinkel-Mooy, H. Kanhai [et al.] // *Europ. J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 146. — P.532—536.
 46. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome / R.G. Ruf, A. Lichtenberger, S.M. Karle [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P.722—732.
 47. No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations / M. Schultheiss, R.G. Ruf, B.E. Mucha [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P.1340—1348.
 48. Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome: an autosomal recessive syndrome. *Birth Defects Orig. L.R. Shapiro, P.A. Duncan, P.B. Farnsworth, M. Lefkowitz* // *Art. Ser.* — 1976. — Vol. XII, № 5. — P.275—278.
 49. Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm / M. Simons, K. Schwarz, W. Kriz [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 159. — P.1069—1077.
 50. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome / R. Van de Voorde, D. Witte, J. Kogan, J. Goebel // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118. — P.501—505.
 51. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants / P. Vachvanichsanong, W. Mitarnun, K. Tungsinmunkong, P. Dissaneewate // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2005. — Vol. 44, № 2. — P.169—174.
 52. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephritic syndrome and low post-transplant recurrence / S. Weber, O. Gribouval, E.L. Esquivel [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P.571—579.
 53. *Wing, M.R.* PLC-epsilon: a shared effector protein in Ras-, Rho-, and G alpha beta gammamediated signaling / M.R. Wing, D.M. Bourdon, T.K. Harden // *Mol. Interv.* — 2003. — Vol. 3. — P.273—280.
 54. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome / E. Wühl, J. Kogan, A. Zurawska [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* — 2007. — Vol. 143, № 4. — P.311—319.
 55. Variable expression of desmin in rat glomerular epithelial cells / E. Yaoita, K. Kawasaki, T. Yamamoto, I. Kihara // *Am. J. Pathol.* — 1990. — Vol. 136. — P.899—908.
 56. WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys-Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis / Y. Yang, C. Jeanpierre, G.R. Dressler [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 154. — P.181—192.
 57. In vivo expression of podocyte slit diaphragm-associated proteins in nephritic patients with NPHS2 mutation / S.Y. Zhang, A. Marlier, O. Gribouval [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P.945—950.
 58. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities / M. Zenker, T. Aigner, O. Wendler [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13. — P.2625—2632.

REFERENCES

1. *Antignac, C.* Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome / C. Antignac // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P.447—449.
2. A simplified laminin nomenclature / M. Aumailley [et al.] // *Matrix Biology.* — 2005. — Vol. 24, № 5. — P.326—332.
3. Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome / S. Barbaux, P. Niaudet, M.C. Gubler [et al.] // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17. — P.467—469.
4. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome / O. Beltcheva, P. Martin, U. Lenkkeri, K. Tryggvason // *Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 17. — P.368—373.
5. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study / M. Benfield, R. McDonald, S. Bartosh [et al.] // *Pediatr. Transplant.* — 2003. — № 7. — P.321—331.
6. *Hinkes, B.G.* NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome / B.G. Hinkes // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P.847—850.
7. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin / R. Bertelli, F. Ginevri, G. Caridi [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P.1314—1321.
8. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis / N. Besbas, U. Bayrakci, G. Kale [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P.740—742.
9. Niaudet P. & Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome / N. Boute, O. Gribouval, S. Roselli [et al.] // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 24. — P.349—354.
10. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome / M. Carraro, G. Caridi, M. Bruschi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P.1946—1952.
11. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies / H. Debiec, J. Nauta, F. Coulet [et al.] // *Lancet.* — 2004. — № 364. — P.1194—1196.
12. Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female / L. Demmer, W. Primack, V. Loik [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2215—2218.
13. Mother-to-child transmitted WT1 splice-site mutation is responsible for distinct glomerular diseases / E. Denamur, N. Bocquet, B. Mougnet [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2219—2223.
14. Association d'un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parynchymateuse et d'une mosaïcisme XX/X Y / P. Denys, P. Malvaux, H. Van den Berghe [et al.] // *Arch. Pediatr.* — 1967. — Vol. 24. — P.729—739.
15. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway—Mowat syndrome / A. Dietrich, V. Matejas, M. Bitzan [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23, № 10. — P.1779—1786.
16. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms tumor, hypertension and degenerative renal disease / A. Drash, F. Sherman, W. Hartmann [et al.] // *J. Pediatr.* — 1970. — Vol. 76. — P.585—593.
17. *Frasier, S.* Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins / S. Frasier, R.A. Bashore, H.D. Mosier // *J. Pediatr.* — 1964. — Vol. 64. — P.740—745.
18. *Galloway, W.H.* Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs / W.H. Galloway, A.P. Mowat // *J. Med. Genet.* — 1968. — Vol. 5. — P.319—321.
19. Microcephaly and congenital nephrotic syndrome owing to diffuse mesangial sclerosis: an autosomal recessive syndrome / B.Z. Garty, B. Eisenstein, J. Sandbank [et al.] // *J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 31. — P.121—125.
20. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) / R. Gbadegesin, B.G. Hinkes, B. Hoskins [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23, № 4. — P.1291—1297.
21. Exclusion of homozygous PLCE1 (NPHS3) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS / R. Gbadegesin, B. Bartkowiak, P.J. Lavin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — № 2. — P.281—285.
22. Homodimerization and Heterodimerization of the Glomerular Podocyte Proteins Nephrin and NEPH1 / P. Gerke, T.B. Huber, L. Sellin [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P.918—926.
23. *Jalanko, H.* Congenital nephrotic syndrome / H. Jalanko // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P.2121—2128.
24. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders / K. Hasselbacher [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P.1008—1012.
25. Congenital nephrotic syndrome / C. Holmberg, K. Tryggvason, M. Kestila, H. Jalanko; E. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet (eds) // *Pediatric nephrology.* — 5th ed. — Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2004. — P.503—516.
26. Positional cloning uncovers mutation in PLCE1 responsible for a nephritic syndrome variant that may be reversible / B. Hinkes, R.C. Wiggins, R. Gbadegesin [et al.] // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P.1397—1405.
27. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) / B.G. Hinkes, B. Mucha, C.N. Vlangos, R. Gbadegesin [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 119, № 4. — P.907—919.
28. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients / N.-P. Huttunen, J. Rapola, J. Viiska, N. Hallman // *Int. J. Pediatr. Nephrol.* — 1980. — Vol. 1. — P.10—16.
29. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains / T.B. Huber, M. Simons, B. Hartleben [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12. — P.3397—3405.
30. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein — nephrin — is mutated in congenital nephrotic syndrome / M. Kestila, U. Lenkkeri, M. Mannikko [et al.] // *Mol. Cell.* — 1998. — Vol. 1. — P.575—582.
31. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration / A. Koziell, V. Grech, S. Hussain [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P.379—388.
32. *Kovacevic, L.* Management of congenital nephrotic syndrome / L. Kovacevic, C. Reid, S. Ridgen // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P.426—430.
33. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephritic syndrome of the Finnish type / A.M. Kuusniemi, E. Qvist, Y. Sun [et al.] // *Transplantation.* — 2007. — Vol. 83. — P.1316—1323.
34. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations / U. Lenkkeri, M. Mannikko, P. McCready [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P.51—61.
35. A stepwise approach to treatment of early onset nephritic syndrome / C. Licht, F. Eifinger, M. Gharib, G. Offner [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P.1077—1082.
36. *Massengill, S.F.* Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome / S.F. Massengill, G.A. Richard, W.H. Donnelly // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 124, № 1. — P.27—31.
37. Mutational analysis of PLCE1 gene in families with autosomal recessive steroid-resistant nephritic syndrome (SRNS) / F. Nevo, O. Gribouval, A. Pawtowski [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18. — P.132.
38. Graft function 5—7 years after renal transplantation in early childhood / E. Qvist, J. Laine, K. Runnholm [et al.] // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 67. — P.1043—1049.
39. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations / J. Patrakka,

- P. Martin, R. Salonen [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P.1575—1577.
40. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin / J. Patrakka, V. Ruotsalainen, P. Reponen [et al.] // Transplantation. — 2002. — Vol. 73. — P.394—403.
 41. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome / J. Pelletier, W. Bruening, C.E. Kashtan [et al.] // Cell. — 1991. — Vol. 67. — P.437—447.
 42. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney / M. Pierson, J. Cordier, F. Hervouet, G. Rauber // J. Genet. Hum. — 1963. — Vol. 12. — P. 184—213.
 43. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development / P.K. Jones, S. Fleming, D. Davidson [et al.] // Nature. — 1990. — Vol. 346. — P.194—197.
 44. Reddy, J.C. The WT1 Wilms' tumor suppressor gene: how much do we really know? / J.C. Reddy, J.D. Licht // Biochim Biophys Acta. — 1996. — Vol. 1287. — P.1—28.
 45. Congenital microcephaly, infantile spasms, psychomotor retardation, and nephrotic syndrome in two sibs / R. Roos, P. Maaswinkel-Mooy, H. Kanhai [et al.] // Europ. J. Pediatr. — 1987. — Vol. 146. — P.532—536.
 46. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome / R.G. Ruf, A. Lichtenberger, S.M. Karle [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P.722—732.
 47. No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations / M. Schultheiss, R.G. Ruf, B.E. Mucha [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2004. — Vol. 19. — P.1340—1348.
 48. Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome: an autosomal recessive syndrome. Birth Defects Orig / L.R. Shapiro, P.A. Duncan, P.B. Farnsworth, M. Lefkowitz // Art. Ser. — 1976. — Vol. XII, № 5. — P.275—278.
 49. Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm / M. Simons, K. Schwarz, W. Kriz [et al.] // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 159. — P.1069—1077.
 50. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome / R. Van de Voorde, D. Witte, J. Kogan, J. Goebel // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118. — P.501—505.
 51. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants / P. Vachvanichsanong, W. Mitamun, K. Tungsinmunkong, P. Dissaneewate // Clin. Pediatr. (Phila). — 2005. — Vol. 44, № 2. — P.169—174.
 52. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephritic syndrome and low post-transplant recurrence / S. Weber, O. Gribouval, E.L. Esquivel [et al.] // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66. — P.571—579.
 53. Wing, M.R. PLC-epsilon: a shared effector protein in Ras-, Rho-, and G alpha beta gammamediated signaling / M.R. Wing, D.M. Bourdon, T.K. Harden // Mol. Interv. — 2003. — Vol. 3. — P.273—280.
 54. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome / E. Wühl, J. Kogan, A. Zurowska [et al.] // Am. J. Med. Genet A. — 2007. — Vol. 143, № 4. — P.311—319.
 55. Variable expression of desmin in rat glomerular epithelial cells / E. Yaoita, K. Kawasaki, T. Yamamoto, I. Kihara // Am. J. Pathol. — 1990. — Vol. 136. — P.899—908.
 56. WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys-Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis / Y. Yang, C. Jeanpierre, G.R. Dressler [et al.] // Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 154. — P.181—192.
 57. In vivo expression of podocyte slit diaphragm-associated proteins in nephritic patients with NPHS2 mutation / S.Y. Zhang, A. Marlier, O. Gribouval [et al.] // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66. — P.945—950.
 58. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities / M. Zenker, T. Aigner, O. Wendler [et al.] // Hum. Mol. Genet. — 2004. — Vol. 13. — P.2625—2632.

© Н.Л. Рыбкина, А.И. Сафина, 2013

УДК 613.953.11

ПРОБЛЕМЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

НАДЕЖДА ЛЕОНИДОВНА РЫБКИНА, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843) 562-52-66
АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. 8-909-308-20-25, e-mail: safina_asia@mail.ru

Реферат. Статья посвящена одной из актуальных проблем современной неонатологии — теме грудного вскармливания в раннем неонатальном периоде. Рассматриваются проблемы, связанные с организацией грудного вскармливания недоношенных новорожденных, родившихся на сроке ≥ 34 нед гестации, приводятся пути решения этих проблем и рекомендации по консультированию родителей.

Ключевые слова: грудное вскармливание, недоношенный, раннее прикладывание к груди.

PROBLEMS OF BREASTFEEDING OF THE PREMATURE INFANTS

NADEZHDA L. RYBKINA, ASIA I. SAFINA

Abstract. The article is devoted to one of the urgent problems of modern neonatology — the issue of breastfeeding in the early neonatal period. We consider the problems associated with the organization of breastfeeding preterm infants born at ≥ 34 weeks' gestation. The article provides solutions to these problems and recommendations for counseling parents.

Key words: breastfeeding premature infant, initiation of breastfeeding.

В соответствии с докладом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) грудное вскармливание является наилучшим источником питания для грудных детей и детей младшего возраста и одним из

наиболее эффективных путей обеспечения здоровья и выживания детей. Лица, получавшие в раннем возрасте грудное вскармливание, имеют меньший шанс страдать избыточным весом или ожирением на последующих

этапах жизни. У них меньший риск развития диабета и более высокие результаты в тестах интеллектуальных способностей; однако, по оценкам ученых, во всем мире только 38% детей грудного возраста получают исключительно грудное вскармливание в течение шести месяцев. «Почти все матери в физическом отношении способны осуществлять грудное вскармливание и будут это делать, располагая точной информацией и поддержкой», — сказала д-р Carmen Casanovas, эксперт по грудному вскармливанию Департамента ВОЗ по питанию для здоровья и развития. — «Однако во многих случаях женщин побуждают не делать этого и создают у них ошибочное представление о том, что они дают своим детям лучший старт в жизни, приобретая коммерческие заменители» [2, 9].

Вопрос грудного вскармливания является одним из наиболее актуальных вопросов, несмотря на кажущуюся простоту. При проведении опроса среди беременных, впервые готовящихся стать матерями, вопросы по технике будущего грудного вскармливания бывают крайне редки. Этот процесс кажется очень простым и понятным. Ребенка приложили к груди, ребенок взял сосок в рот и начал сосать. При проведении опроса среди беременных первородящих женщин на вопрос о том, как они планируют кормить своего ребенка, 87% из них ответили, что они планируют вскармливание только грудным молоком. Среди повторнородящих на этот вопрос положительно ответили только 63%. Почему это происходит? Из 27% женщин, которые считают, что их дети будут искусственниками, 25% связывают это с агалактией или гипогалактией при предыдущих родах. У 2% женщин были медицинские противопоказания к грудному вскармливанию, связанные с состоянием здоровья самих женщин. Среди 25% женщин были как родившие в срок здоровых новорожденных, так и недоношенных на разных сроках гестации [1, 2, 10].

Противопоказаний к раннему прикладыванию к груди со стороны ребенка не так много, это [10, 12]:

- асфиксия новорожденного;
- нарушение мозгового кровообращения II—III степени;
- глубокая недоношенность;
- тяжелые пороки развития (челюстно-лицевого аппарата, сердца, ЖКТ и др.).

При проведении анкетирования среди родильниц (Рыбкина Н.Л., 2012) мы попытались выяснить, почему происходит отказ матерей от грудного вскармливания, и как врачи неонатологи могут помочь в становлении и развитии лактации. Матери, желающие кормить своих младенцев грудью, часто полагаются на советы медицинских работников о грудном вскармливании. Поэтому знания медицинских работников и их отношение к этому вопросу могут повлиять на успех или неудачу грудного вскармливания. Однако знаний, полученных медицинскими работниками, часто оказывается недостаточно. Кроме знаний, должны быть выработаны практические навыки по помощи при организации адекватного грудного вскармливания. По статистике, первичная агалактия встречается только у 2—5% женщин, остальные могут и должны кормить ребенка грудным молоком. Раньше, несмотря на рекомендации ВОЗ, практика отношения к новорожденному ребенку как к пациенту приводила к разобщению матери и ребенка сразу после родов, позднему прикладыванию к груди и к тому, что значимая часть доношенных здоровых новорожденных в качестве первого кормления получают смесь вместо

грудного молока. Сейчас эта ситуация меняется, большинство доношенных новорожденных получают в родильном зале хотя бы первые капли молозива, с недоношенными новорожденными ситуация пока иная. Большое количество недоношенных детей в качестве первого кормления получают не грудное молоко, а смесь. Рождение недоношенного ребенка всегда вызывает особое отношение как со стороны неонатологов-реаниматологов, так и родителей. Особая категория новорожденных — это недоношенные, рожденные на сроке гестации от 34-й до 36-й нед гестации. Это уже и не глубоконедоношенные дети, требующие интенсивной терапии, как правило, в 100%, но и недоношенные, зрелые новорожденные. Для детей, родившихся на сроке 34—36 нед, характерны проблемы нарушения адаптации, гипогликемия, нарушения терморегуляции, гипокальциемия, гипербилирубинемия, склонность к быстрому развитию дегидратации. Клинические проявления этих состояний, проявляющихся в раннем неонатальном периоде, бывают очень серьезными, иногда требующими проведения интенсивной терапии. Именно поэтому эти дети должны находиться под пристальным наблюдением и мониторингом. Вместе с тем, согласно литературным данным, такие дети обычно имеют активный сосательный рефлекс и могут успешно быть приложены к груди, что требуется с позиции доказательной медицины [2, 10, 14].

Как известно, сосательный рефлекс формируется у ребенка с 32-й нед гестации, а с 34-й нед гестации ребенок может быть приложен к груди. Согласно протоколу Академии грудного вскармливания ребенок, родившийся на сроке 34—36 нед с активным сосательным рефлексом, должен быть приложен к груди. Согласно существующим рекомендациям здорового доношенного ребенка необходимо приложить к груди матери в течение первых 30 мин жизни. Что касается недоношенных условно здоровых новорожденных, рожденных на сроке гестации 34—36 нед, после оценки их состояния, при отсутствии отклонений такие дети должны прикладываться к груди матери непосредственно в родильном зале. Несмотря на это, очень часто неонатологии придерживаются выжидательной тактики — сначала подождем, обследуем и только потом попробуем начать грудное вскармливание. Среднее время начала грудного вскармливания недоношенных 34—36-й нед гестации — 2—3-и сут, а иногда и конец первой недели жизни, при том, что ребенок не находится в палате интенсивной терапии, имеет активный сосательный рефлекс и хорошо сосет соску. Согласно рекомендациям ВОЗ крайне важно приложить недоношенного ребенка к груди как можно раньше, если позволяет его состояние — в первый час жизни, но после оценки состояния его здоровья [2, 9, 10]. Однако очень важно помнить о том, что у недоношенного ребенка, родившегося на сроке гестации 34—36 нед, увеличивается риск заболеваемости и даже смертности, если ребенка неграмотно приложили к груди. Для того чтобы риск осложнений был сведен к минимуму, предполагается обучение матери техники грудного вскармливания специально обученным специалистом по грудному вскармливанию [14]. Вопрос грудного вскармливания недоношенных новорожденных является очень сложным процессом, учитывая физиологические особенности этих детей, которые выражаются в незрелости желудочно-кишечного тракта, иногда быстрой утомляемостью ребенка и/или слабостью сосательного рефлекса и нарушениями

глотания. Это далеко не полный перечень возможных проблем условно здоровых недоношенных детей, рожденных на сроке гестации 34—36 нед, но эти проблемы не должны быть препятствием для начала грудного вскармливания.

Почему важно обеспечить кормление новорожденного ребенка вне зависимости от срока гестации грудным молоком? У ребенка более благополучно протекает ранний неонатальный период: у него реже проявляются так называемые транзиторные состояния, в том числе и токсическая эритема. Имеется взаимосвязь между ранним прикладыванием ребенка к груди и уменьшением выраженности неонатальной желтухи. Матери, имевшие возможность приложить ребенка к груди сразу после его появления на свет, оказывались в дальнейшем более чуткими и менее тревожными, лучше ориентировались в потребностях малыша, чем те, кто начал грудное вскармливание лишь через сутки или более после родов [9, 10].

Некоторые неонатологи придерживаются мнения, что недоношенные дети, признанные условно здоровыми после рождения, в течение нескольких суток после рождения должны находиться под пристальным мониторингом жизненных функций и лабораторных показателей. У них необходимо контролировать уровень глюкозы, кальция, билирубина, гематокрита для своевременной диагностики нарушений и коррекции. Это действительно так, контроль за состоянием ребенка необходим. Но с позиции доказательной медицины пока все показатели в норме, ребенок может и должен находиться вместе с матерью. Это способствует улучшению состояния матери и ребенка, ускорению становления лактации [14].

Многие женщины испытывают беспокойство, подходит ли их молоко для ребенка. Медицинский персонал должен объяснить матери, что молоко, продуцирующееся после рождения ребенка индивидуально по составу. Имеются четкие различия в составе молока у матерей, родивших в срок, и преждевременно. Именно эти особенности позволяют организовать грудное вскармливание недоношенных новорожденных. Молоко женщин, родивших раньше срока, имеет более высокую энергетическую ценность и содержит больше белка (1,2—1,6 г в 100 мл), а в аминокислотном составе отмечается более высокая концентрация незаменимых аминокислот. Содержание жиров также более высокое, к тому же выше уровень эссенциальных жирных кислот. После преждевременных родов при одинаковом общем уровне углеводов в молоке содержится меньше лактозы. Характерно также более высокое содержание ряда защитных факторов, в частности лизоцима. Женское молоко легко усваивается и хорошо переносится недоношенными детьми, что позволяет достичь полного объема энтерального питания в более ранние сроки по сравнению с искусственным вскармливанием. Недоношенные дети склонны к гипонатриемии. В течение первых двух недель после родов в молоке преждевременно родивших женщин содержание уровня натрия практически в два раза выше. В молоке у преждевременно родивших женщин больше содержится Mn, Fe, лизоцима, лактоферрина, более богатый аминокислотный состав (аргинин, таурин, карнитин). Для женщины, родившей недоношенного ребенка, важно кормить своего ребенка ценным грудным молоком. Большинство женщин, кормящих грудью, ощущают себя уверенными и благополучными и передают эти ощущения

своим детям. Наша задача помочь сохранить грудное вскармливание, по крайней мере, в течение первого года жизни. Несмотря на проводимую работу на этапе женской консультации, большинство вопросов по грудному вскармливанию по количеству и качеству молока возникают именно после родов [4, 5].

Как осуществляется первое прикладывание к груди? Мало просто приложить ребенка к груди, надо помочь матери найти то положение, при котором ребенку будет легче захватить сосок и сделать первые сосательные движения. Рекомендуется, чтобы первое прикладывание к груди осуществлялось при участии медицинского персонала. Необходимо объяснить как, как долго и как часто ребенок должен прикладываться к груди исходя из особенностей конкретного ребенка. Согласно проводимому опросу на состояние лактации влияет время первого прикладывания ребенка к груди матери [11, 13].

Важно показать матери, как ребенок должен захватывать сосок. Это является профилактикой формирования трещин сосков. Многие новорожденные во время первого прикладывания к груди делают буквально одно-два глотательных движения. Этого вполне достаточно, чтобы первые капли молозива попали к ребенку. Болезненность сосков при кормлении грудью всегда свидетельствует о неправильном положении ребенка. Если мать жалуется на боль во время кормления, обязанность медицинского персонала изменить положение ребенка и показать, как ребенок должен захватывать сосок. Трещины соска — это недостаток работы по грудному вскармливанию.

Многих матерей беспокоит цвет грудного молока. Задача неонатолога объяснить матери, что цвет молока он также индивидуален и не отражает качественный и количественный состав молока. Почему важно ответить на этот вопрос? Женщины в послеродовом периоде находятся в состоянии эмоционального стресса. Психологическое состояние и сомнения женщины влияют на количество выделяемого молока, и со временем развивается вторичная гипогалактия, а кроме того, женщина, уверенная в том, что ее молоко некачественное, непитательное, сама переводит ребенка на качественную, с ее точки зрения, смесь, забывая или не зная о том, что установлено, что именно грудное молоко обеспечивает максимальную иммунологическую активность, а также является фактором, управляющим ростом, развитием и тканевой дифференцировкой ребенка. Именно поэтому крайне важным представляется объяснить каждой женщине важность вскармливания грудным молоком. В периоде новорожденности посредством грудного вскармливания продолжает поддерживаться тесная психологическая и биологическая связь между матерью и ребенком. Многие исследователи указывают на важность особого психологического контакта между матерью и ребенком во время кормления грудью [2, 3, 9, 11].

Еще одна немаловажная проблема, с которой сталкиваются женщины, родившие как доношенных, так и недоношенных новорожденных на сроке гестации 34—36 нед, это неумение ребенка, по мнению женщины, сосать грудь. Эта проблема решается при участии неонатолога, или, что было бы целесообразнее, при участии специалиста по грудному вскармливанию [15]. Но если мать ребенка не решается поговорить об этом или по какой-либо другой причине остается без помощи, это зачастую приводит к тому, что мать, от-

чаявшаяся накормить ребенка грудью, предлагает ему бутылочку. Кормление смесью, стресс связанный с тем, что ребенок не берет грудь, вызывает усиление послеродового стресса, приводит к формированию чувства вины — я даже не могу накормить ребенка грудью и, как следствие, к вторичной гипогалактии. В результате ребенок выписывается из роддома как минимум на смешанном вскармливании. Женщина должна понять, что процесс обучения ребенка грудному вскармливанию, сосанию груди матери у доношенных детей, по мнению экспертов, составляет от нескольких минут до нескольких суток. У недоношенных детей, рожденных на сроке гестации 34—36 нед, этот процесс может занимать до 3—4 сут. Необходимо не только объяснить женщине, но и показать, как лучше прикладывать ребенка к груди. Существуют специальные обучающие фильмы, которые наглядно демонстрируют различные варианты положения матери и ребенка. Мать ребенка должна знать, что существует понятие непитательное кормление, более характерное для недоношенных и незрелых доношенных новорожденных, во время которого ребенок не сосет грудь, а просто облизывает ее, при этом капли ценного молозива/молока попадают в рот ребенку, и он знакомится со вкусом грудного молока. Это является нормальным поведением ребенка, и через небольшой промежуток времени ребенок будет сосать грудь.

Медицинский персонал должен информировать мать, что обычный перерыв между кормлениями составляет 2,5—3 ч. Многие новорожденные, особенно недоношенные, родившиеся на сроке 34—36 нед и незрелые доношенные в раннем неонатальном периоде могут в связи со своими особенностями делать более длительные интервалы между кормлениями. Целесообразным считается объяснить матери необходимость кормления таких детей каждые 2,5—3 ч. Если малыш кушает чаще, чем через 2 ч, то предлагать одну грудь в течение 2—3 ч, затем менять, чтобы высасывалось заднее молоко.

Многие кормящие женщины не знают, сколько в среднем должно длиться одно кормление. Достаточно часто они делают ошибочные выводы о продолжительности кормления, и если у них складывается представление, что ребенок сосет грудь непродолжительное время, сразу после кормления грудью предлагают ему бутылочку со смесью. Для того чтобы этого не происходило, неонатолог во время первого прикладывания к груди должен объяснить матери, что среднее время активного сосания составляет от 5 до 20 мин. Доношенные, а особенно недоношенные дети, рожденные на сроке гестации 34—36 нед, а также незрелые новорожденные в раннем неонатальном периоде делают паузы в сосании, что является нормой. Нельзя заставлять ребенка более 30 мин сосать грудь. И самое важное, объяснить, что критерием количества молока, которое получил ребенок, служит не субъективное мнение матери или медицинского работника, а контрольное взвешивание, которое может определить реальное количество молока, полученного ребенком, и достоверно определить необходимость докорма. Причем при проведении контрольного взвешивания необходимо подчеркнуть, что оценивать результаты надо в течение, по крайней мере, суток, что результаты одного контрольного взвешивания не объективны. Вместе с тем в литературе приводится мнение экспертов ВОЗ о том, что частое проведение контрольного

взвешивания (чаще, чем 1 раз в нед), может приводить к эффекту угнетения лактации. Частое проведение контрольного взвешивания усугубляет неуверенность матери, утверждают ее во мнении о недостаточном количестве молока. Тем самым усугубляются стресс и нервозность, которые ведут к формированию вторичной гипогалактии. Как показывают данные литературы, объяснение матери, как правильно кормить грудью до возникновения каких-то проблем, является более эффективным и способствует более раннему и качественному становлению лактации. Поэтому наиболее целесообразным представляется создание плана грудного вскармливания, который с учетом знаний эмоционального и психологического статуса родильницы, создается неонатологом при непосредственном участии матери/семьи.

Определить последующую лактацию у женщин после преждевременных родов можно на основании объема секреции грудного молока на 5-е сут после начала лактации. Суточный объем грудного молока более 100 мл позволяет надеяться на продукцию у женщины грудного молока в количестве, достаточном для кормления ребенка. Суточный объем грудного молока менее 100 мл позволяет отнести женщину к группе риска по развитию гипогалактии [7].

Чаще всего кормящая мать по тем или иным причинам решает проблему мнимой или истинной гипогалактии самостоятельно, под влиянием средств массовой информации или данных Интернета, зачастую пытается увеличить лактацию за счет более частых сцеживаний. Неонатолог должен объяснить матери, что, как правило, более частые сцеживания, особенно безрезультативные, напротив, приводят к усилению стресса и дальнейшему прогрессивному снижению уровня лактации [9].

Задача неонатолога внимательно выслушать представление женщины о будущем грудном вскармливании, потому что именно так она планирует кормить своего малыша, и затем обсудить, как с точки зрения современной медицины рациональнее кормить ребенка, всегда приводя в качестве аргументов достижения доказательной медицины. Необходимо приводить аргументы, понятные женщине, не использовать медицинских терминов [6, 8]. Говоря о грудном вскармливании, необходимо подробно остановиться на диете кормящей женщины. Какие продукты следует исключить из рациона, какие добавить. Необходимо обсудить это с женщиной, аргументируя свое мнение. Когда малыш находится на грудном вскармливании, с молоком матери к нему поступают все питательные вещества, необходимые для его правильного роста и развития. И поэтому кормящая мать должна тщательно и ответственно подойти к составлению своего рациона, ведь он оказывает влияние не только на самочувствие самой женщины, но и на здоровье младенца.

Основные факторы, обеспечивающие рациональное грудное вскармливание детей, рожденных на сроке гестации свыше 34 нед

Минимальное разлучение матери и ребенка.

Оно необходимо только в случае выявления у ребенка нарушений раннего неонатального периода, требующих инвазивных вмешательств. С позиции доказательной медицины проведение фототерапии не является основанием для разобщения матери и ребенка. В случае выявления отклонений в состоянии здоровья, которые требуют в том числе и интенсивной терапии, мать

должна иметь неограниченный доступ и возможность контакта со своим ребенком. Имеются доказательства того, что эмоциональная связь и контакт кожа к коже имеют огромное значение для будущей психологической и эмоциональной связи между матерью и ребенком в дальнейшем. Согласно литературным данным, постоянный контакт с ребенком способствует, в том числе, и становлению лактации, которая позволяет осуществлять грудное вскармливание на протяжении первого года жизни.

Соблюдение температурного режим. До рождения ребенок находится в матке в окружении околоплодных вод, где температура составляет 38,0°C, собственные механизмы терморегуляции у плода не активизированы. Тепло ребенку передается через плаценту матери, а при этом сам плод имеет температуру на 1°C выше. Высокая температура матери передается плоду. Сразу после рождения ребенок оказывается в холодной для него окружающей среде, где температура его кожи и всего тела снижается в основном за счет теплоотдачи через влажную кожу. Поэтому крайне важно сразу после рождения согреть ребенка, и тщательно контролировать температуру его тела при нахождении у груди матери. Необходимо помнить о том, что гипотермия, даже очень кратковременная, может привести к отдаленным последствиям. Чаще всего это гипогликемия, развитие у ребенка некротического энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний и последующая задержка роста. Особенно тщательно нужно соблюдать тепловой режим в отношении недоношенных новорожденных, рожденных на сроке гестации 34—36 нед, при первом и последующем прикладывании к груди матери. Недоношенные дети относятся к пациентам высокого риска по развитию нарушений теплового гомеостаза. Крайне важно избегать как переохлаждения, так и перегревания недоношенного ребенка, так как эти нарушения предрасполагают, в том числе, и к развитию гипогликемии. Согласно данным доказательной медицины, очень важным представляется контакт кожа к коже по методу «кенгуру» во время грудного вскармливания. Пеленание, которое ограничивает свободные движения ребенка при контакте с матерью может удлинять период становления адекватного грудного вскармливания. Но неонатолог должен обсудить с матерью важность тщательного контроля температуры тела ребенка при грудном вскармливании, при контакте кожа к коже с применением метода «кенгуру».

Метод «кенгуру» включает в себя три обязательных элемента:

- контакт кожа к коже мамы и малыша;
- раннее и исключительное грудное вскармливание;
- совместное пребывание матери и малыша при поддержке необходимых технологий.

Применение метода «кенгуру» как метода выхаживания недоношенных новорожденных хорошо зарекомендовало себя на протяжении нескольких десятилетий. Доказано, что в случае контакта кожа к коже ребенок способен удерживать температуру тела, стабилизируются дыхание, частота сердечных сокращений, артериальное давление. Причем такой контакт необходим и новорожденному и матери/отцу ребенка. Поэтому необходимо поощрять более частое применение данного метода. Этим методом формируется связь между членами семьи, которая, по мнению психологов, формирует все дальнейшие взаимоотношения в семье [3, 6, 8].

Обеспечение быстрого становления лактации у матери и грудное вскармливание у новорожденных, родившихся не сроке гестации 34 нед и более — это совместная задача медицинского персонала и матери ребенка в ранний неонатальный период. Доказано, что грудное вскармливание недоношенных новорожденных способствует снижению заболеваемости этих детей [9, 10, 12].

Говоря о совместном пребывании матери и ребенка, о становлении функции лактации и о грудном вскармливании новорожденных, необходимо напомнить, что процессу становления лактации мешают многочисленные внешние раздражители. Казалось бы, совместное пребывание матери и ребенка минимизирует количество внешних раздражителей, однако современная техника вносит свои коррективы. Громкий звонок мобильного телефона способен разрушить формирующийся контакт матери и ребенка. Об этом необходимо предупредить кормящую женщину. Когда происходит процесс кормления грудью, посторонние шумы не должны отвлекать ни мать, ни ребенка.

Как оценить, достаточно ли ребенку грудного молока. Ориентируемся на убыль массы тела, диурез, клиническую оценку состояния ребенка, в дальнейшем на прибавку массы тела. Недоношенные новорожденные, родившиеся на сроке гестации 34—36 нед, восстанавливают первоначальную массу тела позднее, чем доношенные, в среднем это происходит на 12—15-й день жизни. Для недоношенных новорожденных свойственна более значимая убыль первоначальной массы тела, которая может составлять до 12—14%. Для новорожденных, родившихся на сроке гестации более 34 нед, необходимо оценить гестационный возраст по соответствующим таблицам, чаще всего это шкала Балларда. Нельзя только по весоростовым показателям судить о сроке гестации. Необходимо помнить, что ребенок, рожденный на сроке 38—39 нед гестации, в 36 нед имел бы вес 3 кг, оставаясь по морфофункциональным показателям недоношенным ребенком. Если у недоношенного ребенка при естественном вскармливании убыль массы тела составляет 3% и более в течение 1 сут, или 7% и более в течение 3 сут, это является показанием для мониторинга и оценки состояния ребенка по данным клинического протокола грудного вскармливания [14]. Недоношенный новорожденный может прикладываться к груди от 8 до 12 раз в течение суток. Если новорожденный не может усваивать физиологическую норму молока, используют различные приспособления для кормления ребенка — от зонда до специальных ложек для недоношенного ребенка. Если у матери диагностируется гипогалактия, ребенок докармливается смесями, адаптированными для своего гестационного возраста. У недоношенного новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, к четвертому дню жизни должно быть не менее шести мочеиспусканий за сутки, стул не менее четырех раз в сутки и убыль массы тела не должна составлять более 7% от первоначальной [3, 13, 14].

В настоящее время родители и их родственники обладают большим запасом сведений о заболеваниях детского возраста, почерпнутых из специальной просветительской литературы и средств массовой информации. В связи с этим увлечение различными нововведениями могут создавать затруднения при контакте неонатологов и семьи ребенка [2, 3]. К сожалению, это касается и проблем грудного вскармливания.

Свободное вскармливание, вскармливание по требованию, воспринимается матерью и семьей ребенка, как необходимость прикладывания к груди при каждом плаче малыша. Задача неонатолога заключается в том, чтобы донести до родителей правила свободного вскармливания, которое подразумевает прикладывание ребенка к груди не чаще 7—8 раз в сутки, недоношенного ребенка не чаще 10—12 раз в сутки, а также обучения понимания своего ребенка. Проведенные исследования убедительно демонстрируют, что причина плача ребенка — это не только чувство голода, но и различные по окраске эмоциональные состояния, которые ребенок пытается передать матери. Нужно совместно с матерью разработать план питания ребенка перед выпиской из родильного дома на несколько дней вперед. В дальнейшем подробный план вскармливания составляется врачом-педиатром.

Одним из важных критериев выписки из родильного дома является адекватное грудное вскармливание. Это относится как к доношенным детям, так и к недоношенным. После выписки состояние недоношенного ребенка должно оцениваться чаще. Обязательный контроль необходим за состоянием грудного вскармливания. Мать должна быть предупреждена о сроках развития лактационных кризов [2, 14].

Если грудное вскармливание по состоянию матери и ребенка невозможно по состоянию здоровья ребенка, задача врача-неонатолога помочь женщине сохранить лактацию, которая зависит от двух причин: от желания женщины кормить грудью и от скорости опорожнения груди. Необходимо обсудить с матерью режим сцеживания. Если позволяет состояние ребенка, кормит ребенка нативным грудным молоком, если нет — то информировать мать о возможности длительного хранения замороженного молока. Это позволит сохранить лактацию и улучшить эмоциональное и психологическое состояние женщины.

Грудное вскармливание и ношение на руках крайне необходимы в общении с малышом. Даже если по любым причинам грудное вскармливание невозможно, необходимо имитировать позу ребенка как при кормлении грудью. Когда ребенок кормится грудью, мать прижимает его к себе, а он чувствует тепло и заботу. Семья дает ему первые уроки доброты, любви к окружающим. Если ребенок чувствует себя любимым, окруженным вниманием, заботой и нежностью, то у него вырабатывается доверие к миру, к людям. Имеются данные о том, что у ребенка, который длительное время находился на грудном вскармливании, более высокая самооценка. У такого ребенка положительное отношение к самому себе и окружающим, уверенность, умение правильно оценивать свои силы, инициативность [3, 6, 9].

В заключение хочется подчеркнуть, что вопрос грудного вскармливания такой простой на первый взгляд имеет множество сложных и противоречивых вопросов. Врач-неонатолог должен быть готов к ответу на любые вопросы, должен суметь помочь матери и ребенку наладить контакт и взаимопонимание, которые они должны пронести через всю жизнь. От качества грудного вскармливания, которое начинается сразу после рождения, во многом зависит состояние здоровья матери и ребенка, поэтому считается целесообразным наличие специалиста по грудному вскармливанию, который должен помочь кормящей маме в пролонгировании и становлении грудного вскармливания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алферов, В.П. Питание детей раннего возраста: пособие для врачей / В.П. Алферов, Ф.П. Романюк, Л.Н. Пройда. — СПб., 2009. — 48 с.
2. Базовая помощь новорожденному: международный опыт / под ред. Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 208 с.
3. Борьесон, Б. Ранние отношения и развитие ребенка / Б. Борьесон, С. Бриттен, С.В. Довбня. — СПб.: Питер, 2009. — 160 с.
4. Гончарова, О.В. Как сохранить грудное вскармливание, перевести ребенка на смешанное / искусственное вскармливание или отлучить от груди / О.В. Гончарова // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2012. — № 2. — С.15—19.
5. Грибакин, С.Г. Вскармливание недоношенных детей: история и современность / С.Г. Грибакин // Педиатрия. — 2009. — Т. 1, № 87. — С.109—114.
6. Дубович, Е.Г. Проблемы консультирования родителей с ретинопатией недоношенных / Е.Г. Дубович, Н.В. Полунина // Практика педиатра. — 2011. — URL: <http://medi.ru/doc/j01110312/html/>
7. Особенности становления лактации у матерей после преждевременных родов / А.Б. Дуленков, Ю.Г. Мухина, О.В. Потапова, С.Г. Грибакин // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — Т. 6, № 3. — С.64—69.
8. Ильенко, Л.И. Актуальные вопросы медицинской деонтологии при оказании помощи матерям и детям: учеб. пособие для системы постдипломного образования / Л.И. Ильенко [и др.]. — М., 2011. — 51 с.
9. Основы ухода за новорожденными и грудное вскармливание. — Европейское региональное бюро ВОЗ, 2002. — 173 с.
10. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 848 с.
11. Современные тенденции проблемы вскармливания недоношенных детей / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.Л. Лукоянова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С.80—86.
12. Тарасова, И.В. Естественное вскармливание новорожденных / И.В. Тарасова // Медицинская сестра. — 2003. — № 3. — С.7.
13. The baby Friendly Hospital Initiative in neonatal units for sick and preterm newborns in Russia / E.N. Murzina, S.A. Polyanskaya, A.I. Petrov [et al.]. — Neo-BFHI, Uppsala, Sweden, 2011. — P.16—17.
14. ABM Clinical Protocol # 10: Breastfeeding the Late Preterm Infant / Breastfeeding medicine. — 2011. — Vol. 6, № 3. — P.151—156.

REFERENCES

1. Alferov, V.P. Pitaniye detei rannego vozrasta: posobie dlya vrachei / V.P. Alferov, F.P. Romanyuk, L.N. Proida. — SPb., 2009. — 48 s.
2. Bazovaya pomoshch' novorozhdennomu: mezhdunarodnyi opyt / pod red. N.N. Volodina, G.T. Suhikh. — M.: GEOTAR-Media, 2008. — 208 s.
3. Bor'eson, B. Rannie otnosheniya i razvitie rebenka / B. Bor'eson, S. Britten, S.V. Dovbnya. — SPb.: Piter, 2009. — 160 s.
4. Goncharova, O.V. Kak sohranit' grudnoye vskarmlyvanie, perevesti rebenka na smeshannoe / iskustvennoye vskarmlyvanie ili otluchit' ot grudi / O.V. Goncharova // Consilium Medicum. Pediatriya. — 2012. — № 2. — S.15—19.
5. Gribakin, S.G. Vskarmlyvanie nedonoshennykh detei: istoriya i sovremennost' / S.G. Gribakin // Pediatriya. — 2009. — T. 1, № 87. — S.109—114.
6. Dubovich, E.G. Problemy konsul'tirovaniya roditelei s retinopatiei nedonoshennykh / E.G. Dubovich, N.V. Polunina // Praktika pediatri. — 2011. — URL: <http://medi.ru/doc/j01110312/html/>
7. Osobennosti stanovleniya laktatsii u materei posle prezhdevremennykh rodov / A.B. Dulenkov, YU.G. Muhina,

- O.V. Potapova, S.G. Gribakin // *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. — 2011. — Т. 6, № 3. — С.64—69.
8. *Il'enko, L.I.* Aktual'nye voprosy medicinskoj deontologii pri okazanii pomoschi materyam i detyam: ucheb. posobie dlya sistemy postdiplomnogo obrazovaniya / L.I. Il'enko [i dr.]. — М., 2011. — 51 с.
 9. Osnovy uroda za novorozhdennymi i grudnoe vskarmlivanie. — Evropeiskoe regional'noe byuro VOZ, 2002. — 173 с.
 10. Neonatologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.N. Volodina. — М.: GEOTAR-Media, 2007. — 848 с.
 11. Sovremennye tendencii problemy vskarmlivaniya nedonoshennyh detei / V.A. Skvorcova, T.E. Borovik, O.L. Lukoyanova [i dr.] // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. — 2005. — Т. 4, № 2. — С.80—86.
 12. *Tarasova, I.V.* Estestvennoe vskarmlivanie novorozhdennyh / I.V. Tarasova // *Medicinskaya sestra*. — 2003. — № 3. — С.7.
 13. The baby Friendly Hospital Initiative in neonatal units for sick and preterm newborns in Russia / E.N. Murzina, S.A. Polyanskaya, A.I. Petrov [et al.]. — Neo-BFHI, Uppsala, Sweden, 2011. — P.16—17.
 14. ABM Clinical Protocol # 10: Breastfeeding the Late Preterm Infant / Breastfeeding medicine. — 2011. — Vol. 6, № 3. — P.151—156.

© Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская, 2013

УДК 612.825.2-053.32

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

ЕЛЕНА СТАНИСЛАВОВНА САХАРОВА, канд. мед. наук, врач-педиатр «Центра коррекции развития детей раннего возраста» ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва, тел. (499) 487-52-05

ЕЛЕНА СОЛОМОНОВНА КЕШИШЯН, докт. мед. наук, профессор, руководитель «Центра коррекции развития детей раннего возраста» ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва, тел. (495) 483-21-74

ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА АЛЯМОВСКАЯ, врач-педиатр отделения раннего возраста «Центра коррекции развития детей раннего возраста» ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва, тел. (495) 483-21-74, e-mail: galina45@mail.ru

Реферат. Статья посвящена анализу и оценке психомоторного развития глубоконедоношенных детей первых 3 лет жизни. Обследовано 1920 детей, рожденных с массой тела 1500—1000 г, и 780 детей, рожденных с массой менее 1000 г, из них 180 детей, рожденных с массой 460—600 г. Исход развития не определялся тяжестью неонатального периода, при равных перинатальных проблемах была возможна различная степень социальной и медицинской абилитации. Проблемы у детей сохранялись длительно, что определяло необходимость их целенаправленного наблюдения с учетом вариантов индивидуального развития, плановой коррекции, а также специальных знаний в условиях центра «последующего наблюдения» как обязательного этапа выхаживания.

Ключевые слова: недоношенные дети, психомоторное развитие, последующее наблюдение.

NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES IN VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT INFANTS

ELENA S. SAKHAROVA, ELENA S. KESHISHIAN, GALINA A. ALYAMOVSKAYA

Abstract. This article analyzes developmental outcomes of very-low-birth-weight (VLBW) infants in first 3 years of life. More than 2 thousands infants were studied; 1920 with birth weight 1000—1500 g, 780 — with birth weight less than 1000 g (180 with 460—600 g). There were no correlations between complications in neonatal period and developmental outcomes. Many children had health and developmental problems in first years of life and needed in medical supervision in specialized follow-up centre.

Key words: premature infants, psychomotor development, follow-up system.

Благодаря современным достижениям в неонатологии в настоящее время выживает все больше недоношенных детей с низким и экстремально низким весом при рождении. Организация отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, освоение множества новых методов, связанных с выхаживанием глубоконедоношенных детей (широкое внедрение ИВЛ, СРАР, сурфактанта и т.д.), позволило не только снизить неонатальную смертность, но и перейти на новые, мировые критерии живорождения [4]. Однако в настоящее время в существующей системе здравоохранения отмечается значительный разрыв между высокими достижениями технологий выхаживания глубоконедоношенных детей и результатами неотработанной тактики последующего наблюдения в общей амбулаторно-поликлинической сети.

После выписки из неонатологического стационара у глубоконедоношенных детей сохраняются изменения

со стороны центральной нервной системы; нейро-сенсорного аппарата (ретинопатия, нарушения со стороны слухового аппарата); дыхательные нарушения, связанные с незрелостью легочной ткани, незрелостью центральной регуляции и бронхолегочной дисплазией; кардиопатией; постгипоксической нефропатией; дисфункцией желудочно-кишечного тракта; незрелостью эндокринной регуляции; нарушением фосфорно-кальциевого обмена; слабостью мышечного каркаса, особенностями нервно-мышечной регуляции [5, 6, 8].

Учитывая вышеизложенные проблемы, ведение глубоконедоношенных детей в постнатальном периоде требует специализированных подходов и знаний.

Анализ амбулаторных карт, проведенный нами в детских поликлиниках различных регионов страны, показал, что эти дети вызывают большую тревогу участковых врачей. Прежде всего, отсутствие научно обоснованной методологии наблюдения приводит к

большим затруднениям в выделении первоочередных задач в коррекции соматического состояния глубоководно-доношенных детей, которое часто трактуют без учета особенностей физиологии последних. Еще большую сложность вызывает оценка нервно-психического, моторного и физического развития.

В результате дефицита знаний одни врачи привычно утрируют, а другие недооценивают состояние здоровья недоношенных детей. Тактика «благодушно-спокойного отношения: ребенок очень маленький и может отставать от своих сверстников» — приводит к поздней диагностике грубого нарушения развития и позднему началу специального лечения в запущенной стадии, мало поддающейся коррекции. Второй вариант, он более распространенный, заключается в утрировании неврологической патологии, гипердиагностики патологических состояний, например, перинатальной энцефалопатии, повышения внутричерепного давления, синдрома мышечной дистонии, задержки развития и т.д. В связи с этим наблюдается широко распространенное и не всегда обоснованное назначение длительных курсов дегидратации, раннее включение арсенала стимулирующих средств, что может приводить к обратному результату — замедлять развитие детей. Кроме того, существующее в настоящее время раздельное наблюдение за такими детьми педиатрами и узкими специалистами (неврологами, гастроэнтерологами, нефрологами и т.д.) сопряжено с назначением детям массы препаратов, иногда антагонистического ряда.

15-летний опыт Центра коррекции развития недоношенных детей ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии показывает, что основной задачей «последующего наблюдения» является оценка физического развития и прироста психомоторных навыков как кумулятивных показателей здоровья, состоятельности и слаженности созревания всех органов и систем, а также динамический контроль этих составляющих у недоношенных детей в течение первых 3 лет жизни.

В настоящее время под наблюдением находится 1920 детей, рожденных с массой тела 1500—1000 г., и 780 детей, рожденных с массой менее 1000 г, из них 180 детей, рожденных с массой 460—600 г. Все дети родились в тяжелом состоянии, обусловленной глубокой незрелостью органов и систем. У всех обследованных детей в неонатальном периоде отмечались синдром дыхательных расстройств, обусловленный наличием рассеянных ателектазов и отека легкого в легких, угнетение нервной системы с различными формами ее поражения. Все дети получали комплексную терапию, включающую респираторную поддержку, выхаживание в кувезе, вскармливание нативным материнским молоком через зонд в сочетании с парентеральным питанием, коррекцию нарушений гомеостаза.

Анализ работы показал, что из данной когорты глубоководно-доношенных детей к 3 годам жизни имели нормальные показатели психомоторного и соматического развития 70%, а 30% наблюдаемых детей сформировали хронические заболевания: у 16% диагностирован детский церебральный паралич, у 25% — задержка психомоторного развития, у 15% — патология зрения и слуха, при этом в 30% имелись случаи сочетания инвалидизирующих состояний (сочетание ДЦП и умственной отсталости, слепоты и двигательных нарушений, бронхиальной астмы). Следует отметить, что только 40% пациентов за время наблюдения нуждались в услугах круглосуточного стационара.

Самым сложным вопросом рационального ведения недоношенных детей является вопрос **оценки** их состояния, т.е. определение критериев нормы и патологии. По нашим представлениям, на основании 15-летнего опыта работы и анализа наблюдений ученых западных стран — безусловным критерием здоровья является прирост показателей физического развития и поступательное приобретение навыков психомоторного развития по всем линиям в соотношении с возрастом [5, 6].

Научные работы доказывают, что при однократном консультировании трудно определить исход психомоторного развития — наличие и глубина поражения ЦНС становится более понятной в процессе наблюдения за развитием малыша. С одной стороны, степень незрелости и экстремальные факторы при рождении отрицательно сказываются на развитии ребенка, с другой — в каждом конкретном случае необходим индивидуальный прогноз, поскольку индивидуальны резервные пластические возможности мозга [9, 10].

Оценку соматического состояния, нервно-психического и моторного развития необходимо проводить на основании **скорректированного возраста** (разницы фактического возраста и недостающих до 37 полных недель гестации) [3]. Простое соотношение показателей развития с данными, характерными для доношенных сверстников, нередко приводит к ошибочной диагностике задержки психомоторного развития и нерациональному назначению специальной терапии.

Существует много различных отечественных и зарубежных методик оценки психомоторного развития. Наши исследования показывают, что не так важно, по какой шкале оценивать развитие, а важно всегда одинаково проверять всех детей и четко оценивать, какая функция повторяется. При этом исследователю необходимо всегда самому добиваться ответного действия, а не полагаться на рассказ родителей для того, чтобы оценка была максимально объективной. Другими словами, основная идея в выборе метода тестирования заключается в том, что развитие каждого конкретного ребенка должно оцениваться по одной и той же шкале, тогда будет заметен прирост функций, другими словами, необходима однотипность исследований.

В нашей клинике мы используем шкалу КАТ/КЛАМС (от англ. CAT/CLAMS — The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), которая в настоящее время применяется в Америке [1, 2, 3, 7]. Методика является унифицированным и упрощенным вариантом стандартной шкалы Грифица, в большей мере используемой в Европейских странах [1, 2, 3, 7]. Сопоставление результатов, полученных при оценке развития детей по этим двум шкалам, представляют практически одинаковые и сопоставимые результаты (рис. 1).

Шкала КАТ/КЛАМС разработана профессором А.Д. Септе с коллегами (Университет Джонса Хопкинса, США) и переведена на русский язык с официального разрешения авторов профессором Е.С. Кешишян.

Данная методика позволяет раздельно оценить развитие макромоторики, формирование навыков решения наглядных (КАТ) и речевых задач (КЛАМС). Учитывая, что в большинстве общеизвестных шкал развития почти отсутствуют разбросы нормативов, например, ребенок должен сесть в 6 мес, а может и в 5, и в 7 мес — методика по КАТ/КЛАМС позволяет быстро и объективно оценить грани развития, выявить способ-

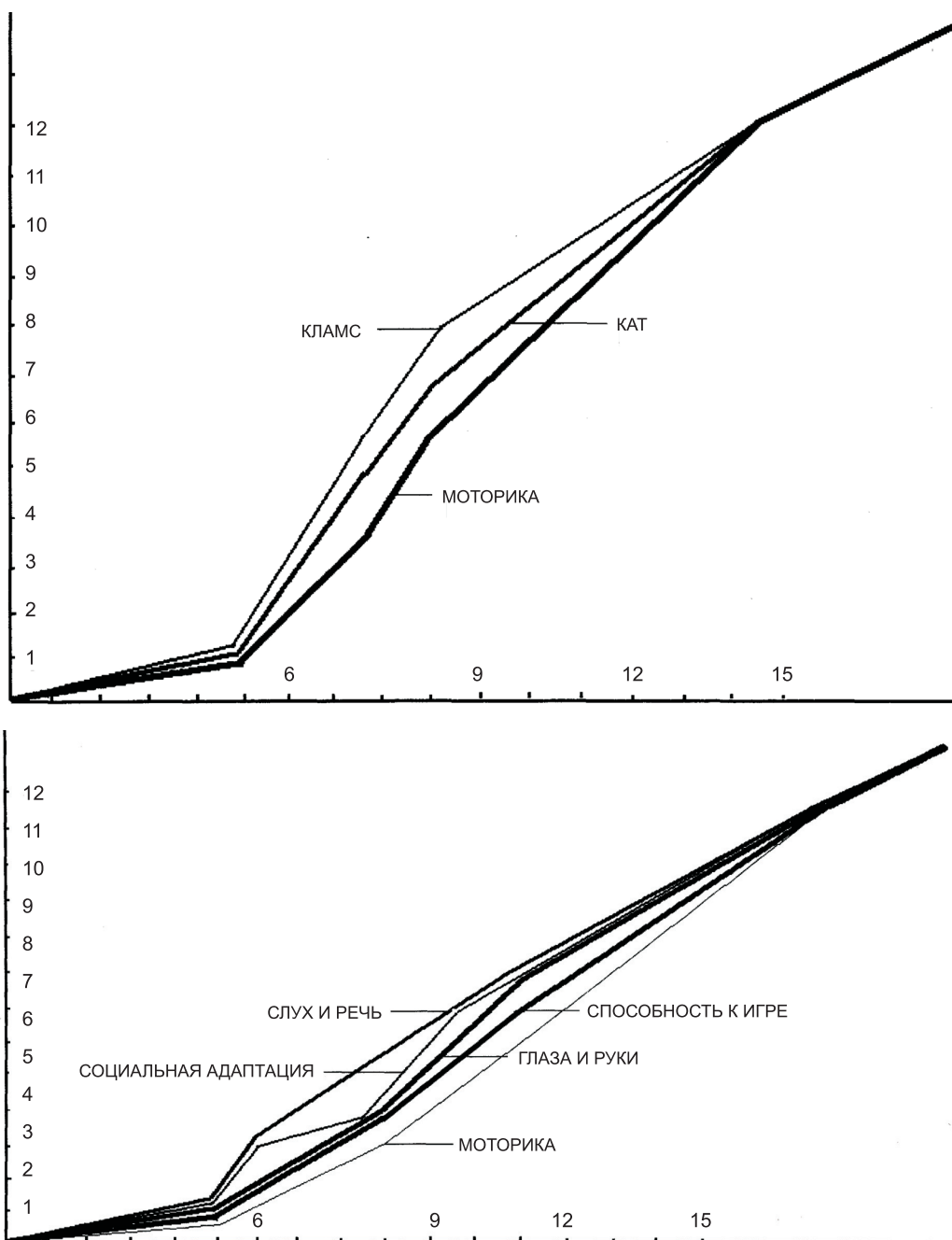


Рис. 1. Оценка психомоторного развития по шкале КАТ/КЛАМС (верхний график) и по шкале Гриффитса (нижний график)

ности ребенка выполнить тот или иной тест, примерно определить достаточность развития.

В общем виде шкала КАТ/КЛАМС может быть использована для оценки развития всех детей первых 3 лет жизни. У доношенных детей тестирование проводится с учетом возраста развития, который отражает уровень функциональной зрелости ребенка. Сопоставляя **возраст развития** ребенка с **фактическим возрастом**, высчитывается **коэффициент развития**, который равен отношению возраста развития к фактическому возрасту и умноженному на 100. **Коэффициент развития** высчитывается отдельно по 3 описанным выше параметрам. При их совпадении и соответствии фактическому возрасту (коэффициент развития при этом **больше 75**) — **ребенок имеет нормальное развитие**. Если коэффициент развития равен или **менее 75** — **определяется отставание ребенка**,

а при различных показателях в 3 системах — диссоциация развития. Полученный результат позволяет выбирать соответствующую тактику коррекционных мероприятий.

Для недоношенных детей подсчет коэффициента развития на фактический возраст не дает объективной оценки состояния ребенка, поскольку показатели длительное время будут значительно сниженными. Для оценки коэффициента развития у недоношенных детей важно учитывать поправку на скорректированный возраст.

Учитывая, что первые месяцы жизни глубоко недоношенного ребенка составляют сложный адаптационный период, когда проводится интенсивная терапия, преобладают симптомы угнетения центральной нервной системы, снижены ответные рефлекторные реакции на общепринятые тесты, оценку развития

целесообразно начинать с 3—4 мес фактического возраста (у детей с гестационным возрастом 26—28 нед скорректированный возраст при этом соответствует приблизительно 40 нед гестации); нормой развития для этих детей может считаться соответствие 3 нед по оценочной шкале КАТ/КЛАМС.

В первые 5—6 мес фактической жизни у глубоко недоношенных детей практически не отмечается прироста психомоторных навыков; при этом развитие приблизительно соответствует неделям гестации или скорректированному возрасту; отставание развития в пересчете на фактический возраст — в пределах 12 нед. Безусловные рефлексы новорожденных угасают к 6—7-му мес жизни; к этому сроку происходит нормализация мышечного тонуса (в течение первого полугодия жизни отмечается гипотония), что совпадает с выраженным скачком в психомоторном развитии (скорректированный возраст — 3—4 мес).

Во втором полугодии жизни прирост психомоторных возможностей опережает скорректированный возраст в среднем на 4 нед (3—8 нед), в дальнейшем к 12-му мес жизни — на 5—6 нед., а к 18-му мес дети соответствуют по развитию доношенным 12—14 мес. Сравнение с доношенными сверстниками происходит в моторном развитии к 14—20-му мес фактической жизни, в познавательном — к 20—24-му мес, в речевом — к 24—36-му мес жизни. Показатели развития при этом могут быть равны или опережать скорректированный возраст. Оценивая детей 2—3 года жизни, акцент необходимо ставить на познавательное развитие — способность решать логические задачи, а также на формирование пассивного запаса слов, понимания речи. Экспрессивная речь формируется медленно к 36 мес и позднее, страдает артикуляция.

Оценивая навыки развития речи, необходимо учитывать, что развитие механизмов интонемного поля в норме должно происходить соответственно скорректированному возрасту, фонемного поля может запаздывать, но всегда имеет поступательный характер, а связь общего слухового восприятия слов с конкретными предметами и явлениями — всегда должна быть адекватной. Именно по ним можно судить о нормальном формировании слухоречедвигательного анализатора на фоне дисфункции стволовых структур, обуславливающих выраженную незрелость артикуляционного аппарата. Этот вывод подтверждается еще и тем, что у пациентов «условной» нормы мы не отметили оральных двигательных нарушений, расстройств восприятия и памяти, но был выявлен базовый синдром «чистой» дисфазии без неврологических отклонений.

Наибольшую сложность представляет оценка детей при фактическом возрасте 5—8 мес, в период диссоциации развития речи, познавательного развития и моторики. В этот период для определения отставания важно выявлять возможности ребенка, тенденцию, попытки приобретения навыков. В этот период приходится решать вопрос о целесообразности проведения стимулирующего лечения и его выборе в зависимости от наличия нарушений в той или иной сфере: медикаментозные средства, массаж, физиотерапия, развивающие занятия.

В случае отставания, задержки развития необходимо обозначить возможную причину этого: соматические нарушения, перенесенные в этот период инфекции, дисфункция ЖКТ, рахит, анемия, прорезывание зубов,

нарушение зрения и слуха, влияние неблагоприятных социальных факторов — все это влияет на функциональное созревание ребенка, но не является следствием формирования неврологической патологии. При этом коррекция соматического неблагополучия, изменение режима и ухода за ребенком могут дать существенный толчок в его развитии. В то же время у части детей соматические изменения могут определяться неврологическим заболеванием, и только медикаментозная коррекция в этом случае может улучшить как общее состояние, так и развитие ребенка.

В результате корреляционного анализа были установлены следующие различия, которые могут служить прогностическими критериями неблагоприятного исхода:

1) поздняя редукция безусловных рефлексов — после 8 мес скорректированного возраста;

2) стойкое нарушение мышечного тонуса — после 10 мес скорректированного возраста с отставанием формирования навыков более чем на 3 возрастных срока.

Таким образом, окончательно судить о прогнозе индивидуального развития глубоко недоношенного ребенка можно только после 10 мес скорректированного возраста (т.е. 12—14 мес жизни).

Важным клиническим аспектом проблемы является определение роли нейросенсорных нарушений в формировании психомоторных навыков у глубоко недоношенных детей. Глубоко недоношенный ребенок со слабым зрением всегда будет развиваться особо, что, с одной стороны, может привести к необоснованной социальной депривации этих детей, а с другой — к поздней диагностике сочетанной неврологической или генетической патологии. При изучении динамики психомоторного развития были получены следующие данные: моторное развитие всегда было задержанным, но в целом соответствовало таковому у детей аналогичного срока гестации, однако развитие динамических двигательных навыков значительно отставало от сверстников «условной нормы». В результате исследования особенностей слабовидящих детей было установлено, что при оценке моторной функции, прежде всего, необходимо ориентироваться на «способность» ребенка сделать то или иное движение.

При исследовании языковой функции было выявлено, что становление основных этапов экспрессивной речи происходило более активно, чем у сверстников с нормальным зрением: вокализация, певучее гуление появлялись в возрасте 7—8 мес скорректированного возраста; лепет, отдельные слова и фразовая речь формировалось с опережением на 1—2 возрастных срока относительно зрячих детей аналогичной степени недоношенности. При этом у всех детей исследуемой группы были выявлены качественные нарушения речи в виде различных форм дизартрий, косноязычия на фоне отсутствия визуального контроля за языковыми и неязыковыми средствами общения, ограничения возможности подражательной деятельности.

При исследовании познавательной функции было выявлено, что в первые 6 мес жизни задержка прироста навыков составляла 3 возрастных срока, однако после 6 мес скорректированного возраста (8—9 мес фактического возраста) за счет развития слухового анализатора, тактильных функций, психомоторной координации, в частности взаимоотношений «слух—рука», у детей появлялся интерес к различным предметам, попытка

целенаправленного их исследования, ощупывание объектов, эмоциональная окраска по отношению к различным обращающимся к ребенку людям.

В результате анализа особенностей развития глухонедоношенных детей с нарушением зрения было установлено, что говорить о темпах развития ребенка в подобной ситуации можно только на фоне упорной, целенаправленной, обучающей работы родителей. Только при таком условии возможно «научить» головной мозг слепого ребенка обрабатывать информацию и развить его абстрактное мышление. Таким образом, слабовидящие дети требуют обязательной оценки их психомоторного развития и качественной трактовки своеобразия формирования познавательной функции. В результате при правильном психологическом настрое в семье, квалифицированной работе родителей, медицинских работников и тифлопедагогов общее развитие слабовидящего и слепого ребенка может страдать незначительно.

Как было показано выше, начало жизни у глубоконедоношенного ребенка всегда сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода в соматическом или неврологическом состоянии, однако большое значение имеют индивидуальные особенности и компенсаторные возможности каждого ребенка, определяемые в значительной степени его морфофункциональной зрелостью. При одинаково тяжелом начале исход развития недоношенного ребенка может быть различным. Течение периода адаптации новорожденного и отягощение акушерского анамнеза матери не имеет прогностического значения для определения исхода развития глубоконедоношенного ребенка в каждом индивидуальном случае. В качестве доказательства демонстрируем вариант «нормального» развития глухонедоношенного ребенка.

Клинический пример 1. Недоношенная девочка, рожденная женщиной 34 лет, от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, от первых быстрых самопроизвольных родов на 26-й нед в головном предлежании. Масса тела при рождении 540 г, длина 29 см, окружность головы 20 см, окружность груди 18 см. Параметры соответствовали сроку гестации. Оценка по Апгар не проводилась в виду крайне тяжелого состояния ребенка за счет выраженной морфофункциональной незрелости, по поводу чего проводилась ИВЛ в течение 19 дней. На этом фоне девочка перенесла двухстороннюю пневмонию и гнойный трахеобронхит. На НСГ отмечались признаки отека паренхимы, расширение боковых желудочков. При проведении офтальмоскопии в возрасте 32 нед гестации была выявлена ретинопатия 3-й стадии с обеих сторон с последующим проведением криотерапии. Помимо ИВЛ с применением высоких концентраций кислорода, антибактериальной и инфузионной терапии, вводился иммуноглобулин, переливалась эритроцитарная масса и плазма. В течение первых 3 нед жизни девочка находилась на парентеральном питании, затем кормилась через зонд и только к 90-м сут начала полноценно самостоятельно сосать, а к 96-м сут, или 43-й нед гестации, удерживать тепло и обходиться без кувеза. Антропометрические показатели были следующими: в один месяц жизни масса тела составила 580 г, длина — 33 см, окружность головы — 23,5 см, окружность груди — 20 см; в 2 мес масса тела — 881 г, длина тела — 36 см, окружность головы — 27 см, окружность груди — 22 см; в 3 мес масса тела — 1300 г, длина 40 см, окружность

головы — 30 см, окружность груди — 25 см. К 4,5 мес ребенок был подготовлен к выписке домой с массой тела 2400 г, длиной — 44 см, окружностью головы — 32 см и груди — 29 см.

В наш центр мать обратилась через 1 мес после выписки домой. Мы наблюдали ребенка в дальнейшем ежемесячно. Динамика состояния ребенка была следующей.

Показатели физического развития девочки в течение 2 лет были низкими. В первые месяцы это было связано с глубокой незрелостью ребенка и трудностями адаптации. Впоследствии девочка ела плохо небольшими порциями. В рацион включались высококалорийные смеси с нуклеотидами (Фрисопре, СМА), с целью стимуляции энергообмена клетки — препараты элькар, корилип. Тем не менее к 10 мес масса тела составляла 5600 г, длина — 61 см, окружность головы — 40 см и грудной клетки — 39 см, что соответствовало 5 Ц, а в 12 мес девочка весила 6000 г, длина ее составляла 67 см, окружность головы — 42 см и груди — 43 см. На средние данные между 10 и 25 Ц показатели стали выходить только после года. В 18 мес масса тела была 6800 г, длина тела — 75 см, окружность головы — 45 см и груди — 46 см. Рост окружности головы в первые месяцы жизни значительно опережал массу тела и окружность груди, однако на НСГ не отмечалось патологических изменений.

Оценка психомоторного развития ребенка производилась нами по шкале КАТ/КЛАМС ежемесячно, что отображено на рис. 2, 3. Показателям прироста психомоторных навыков уделялось особое значение как главным критериям развития.

До 7 мес жизни (скорректированный возраст 3,5 мес) развитие было медленным, в этом возрасте ребенок соответствовал 1 мес для доношенных детей. К этому возрасту коэффициент развития на фактический возраст составлял 14%, на скорректированный возраст — 33%. Однако к 8 мес (скорректированный возраст 4,5 мес) девочка хорошо удерживала голову, улыбалась в ответ, фиксировала взгляд и хорошо прослеживала за предметом, опиралась на предплечья, что свидетельствовало о 3-месячном развитии (прирост навыков 2 возрастных сроков за 1 мес). К этому возрасту коэффициент развития на фактический возраст составлял 38%, на скорректированный возраст — 67%. В 9 мес (скорректированный возраст 5,5 мес) девочка перевернулась на живот, гулила, брала игрушки и манипулировала ими, у нее появился комплекс оживления. Коэффициент развития на фактический возраст составлял 67%, на скорректированный возраст — 90%. К этому же сроку угасли рефлексы новорожденных, и нормализовался мышечный тонус. В дальнейшем также отмечался быстрый прирост психомоторных навыков. С 1 года 5 мес (скорректированный возраст 13 мес) развитие соответствовало (коэффициент развития на фактический возраст составлял 70%, на скорректированный возраст — 92%), а в дальнейшем опережало скорректированный возраст, и к 24-м мес (скорректированный возраст 20 мес) жизни соответствовало доношенным сверстникам. Коэффициент развития на фактический возраст составлял 95%, на скорректированный возраст — 120%.

С помощью функциональных методов исследования были выявлены следующие особенности: со стороны сердечно-сосудистой системы в раннем адаптационном периоде отмечались признаки персистирующей фетальной коммуникации (внутри- и внесердечное шунтирование крови слева направо через овальное

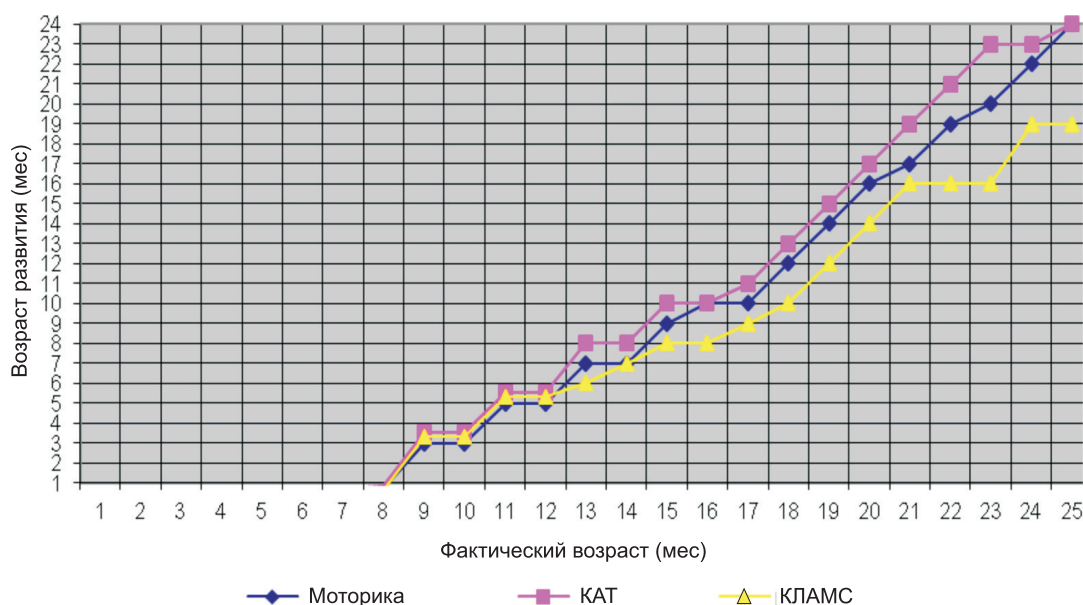


Рис. 2. Развитие по КАТ/КЛАМС глубоконедоношенной девочки И. на фактический возраст; масса тела при рождении 540 г

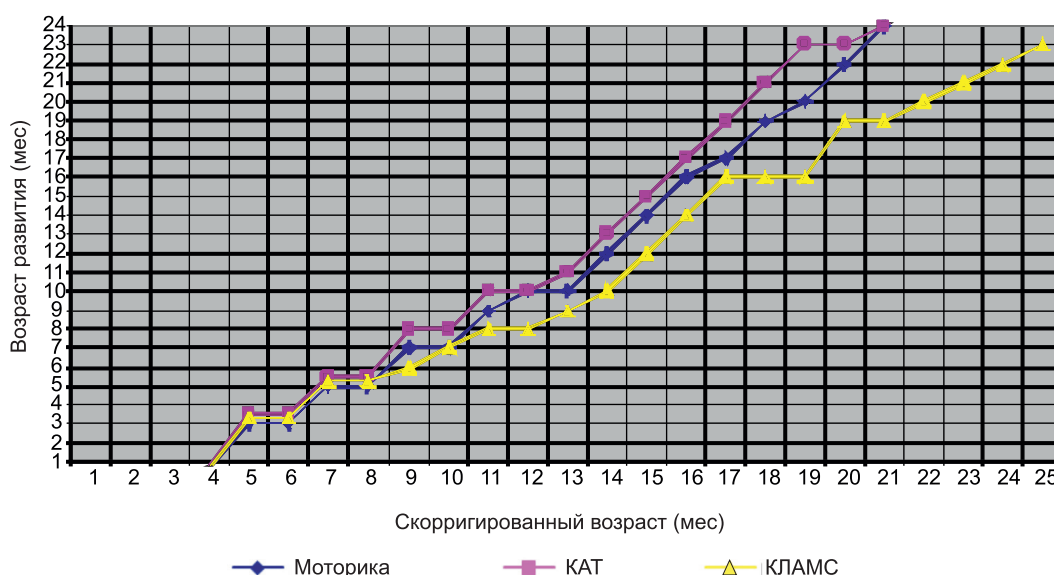


Рис. 3. Развитие по КАТ/КЛАМС глубоконедоношенной девочки И. на скорректированный возраст; масса тела при рождении 540 г

окно, что подтверждалось проведением ЭхоКГ и ЭКГ). Изменения сохранялись до 12 мес жизни. *Со стороны ЦНС: на НСГ* при рождении были признаки отека и незрелости головного мозга, в дальнейшем нормальные показатели; в *неврологическом статусе* в первые 10 мес жизни сохранялась выраженная гипотония периферической мускулатуры, затем тонус нормализовался и сформировалась правильная моторика. По данным УЗИ тазобедренных суставов отмечалась задержка развития 2-го типа, которые полностью купировались к 6 мес жизни. Ребенку проводилось лечение положением, использовались игрушки с разведением ног, массаж, лечебная физкультура. За первые 2 года наблюдения девочка 8 раз перенесла ОРВИ в легкой форме без признаков обструктивного синдрома, на рентгенограмме грудной клетки со стороны легких и сердца изменений не выявлено. Таким образом, мы исключили наличие бронхолегочной дисплазии. При проведении офтальмоскопии была выявлена ретинопатия

3-й стадии с последующим регрессом. *Вакцинация* проводилась по плану, утвержденному МЗ РФ, в соответствии с скорректированным возрастом, переносилась хорошо. Таким образом, к **трем** годам хронической патологии у девочки не выявлено, ребенок полностью сравнялся с доношенными сверстниками по психомоторному развитию. Сейчас И. 6 лет.

При обследовании мы выявили следующие проблемы: нарушение осанки, плоскостопие; частые ОРВИ, аденоидит, миопию легкой степени. У девочки отмечаются гиперактивность, непоседливость, сложности формирования ассоциаций, кратковременная память, дислалия. В семейных отношениях у родителей доминирует гиперопека, охранительный режим в воспитании, восприятие ребенка больным, все это приводит к избалованности ребенка в сочетании с сложностями формирования взаимоотношений с незнакомыми людьми и сверстниками. Необходимо отметить, что все это характерно для большинства глубоконедоношенных

детей и их семей. Несмотря на все изложенные выше особенности, *И.* — здоровый ребенок, может посещать общеобразовательную школу, переносить среднюю физическую нагрузку, заниматься в кружках по интересам. При планомерной работе с семьей и ребенком, мы считаем, что жизнь *И.* как в настоящее время, так и в дальнейшем не будет отличаться от жизни ее доношенных сверстников.

Таким образом, проблемы недоношенного ребенка, особенно родившегося с низкой и экстремально низкой массой тела, не решаются в раннем возрасте. В настоящее время в литературе широко обсуждаются вопросы школьного обучения и подготовки к нему, что определяет необходимость продолжительного и целенаправленного наблюдения с учетом вариантов индивидуального развития и плановой коррекции [1, 3, 5, 8].

Все вышеизложенное является основанием для организации специальных центров «последующего наблюдения» как обязательного 3-го этапа выхаживания недоношенных детей. На сегодняшний день обсуждается структура и формы организации таких отделений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виленская, Г.А.* Психолог у детской кровати / Г.А. Виленская // Психологическое обозрение. — 2001. — № 2. — С.5—12.
2. *Монтгомери, Т.* Ранняя диагностика детского церебрального паралича / Т. Монтгомери // Педиатрия. — 1993. — № 5. — С.89—91.
3. *Монтгомери, Т.* Катамнестическое наблюдение за новорожденными высокого риска с оценкой их неврологического статуса / Т. Монтгомери // Педиатрия. — 1995. — № 1. — С.73—76.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.12.1992 № 318, прил. 3. Интенсивная терапия и выхаживание новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.
5. *Mohamed, A.M.* Day-by-day postnatal survival in very-low-birth-weight infants / A.M. Mohamed, N. Ayman, A. Hany // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126(2). — P.360—366.
6. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population / C. Powers, G.R. Ramamurthy [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122. — P.1258—1265.
7. *Glascoe, F.P.* Parents' concerns about children's development: Prescreening technique or screening test? / F.P. Glascoe // Pediatrics. — 1997. — Vol. 99, № 8. — P.522.

8. Improvement of short — and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP Trial / L.P. Katherine., R.J. Rosychuk, L. Hendson [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124. — P.1009—1018.
9. *Franz, A.R.* Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support / A.R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123. — P.101—109.
10. *Sherman, M.P.* Follow-Up of NICU Patient / M.P. Sherman, C.T. Shoemaker // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114, № 5. — P.1377—1397.

REFERENCES

1. *Vilenskaya, G.A.* Psiholog u detskoj krovatki / G.A. Vilenskaya // Psihologicheskoe obozrenie. — 2001. — № 2. — S.5—12.
2. *Montgomeri, T.* Rannaya diagnostika detskogo cerebral'nogo paralicha / T. Montgomeri // Peditriya. — 1993. — № 5. — S.89—91.
3. *Montgomeri, T.* Katamnesticheskoe nablyudenie za novorozhdennymi vysokogo riska s ocenкой ih nevrologicheskogo statusa / T. Montgomeri // Peditriya. — 1995. — № 1. — S.73—76.
4. Приказ Министерства здравоохранения Россииской Федерации от 04.12.1992 № 318, прил. 3. Intensivnaya terapiya i vyhazhivanie novorozhdennyh s ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela.
5. *Mohamed, A.M.* Day-by-day postnatal survival in very-low-birth-weight infants / A.M. Mohamed, N. Ayman, A. Hany // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126(2). — P.360—366.
6. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population / C. Powers, G.R. Ramamurthy [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122. — P.1258—1265.
7. *Glascoe, F.P.* Parents' concerns about children's development: Prescreening technique or screening test? / F.P. Glascoe // Pediatrics. — 1997. — Vol. 99, № 8. — P.522.
8. Improvement of short — and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP Trial / L.P. Katherine., R.J. Rosychuk, L. Hendson [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124. — P.1009—1018.
9. *Franz, A.R.* Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support / A.R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123. — P.101—109.
10. *Sherman, M.P.* Follow-Up of NICU Patient / M.P. Sherman, C.T. Shoemaker // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114, № 5. — P.1377—1397.

© В.А.Скворцова, Т.Э.Боровик, О.К.Нетребенко, 2013

УДК 613.2-053.32

НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (обзор литературы)

ВЕРА АЛЕКСЕЕВНА СКВОРЦОВА, докт. мед. наук, профессор НЦЗД, Москва,
тел. (499) 132-26-00, e-mail: vera.skvortsovs@mail.ru

ТАТЬЯНА ЭДУАРДОВНА БОРОВИК, докт. мед. наук, профессор НЦЗД, Москва,
тел. (499) 132-26-00, e-mail: nutrborovik@rambler.ru

ОЛЬГА КОНСТАНТИНОВНА НЕТРЕБЕНКО, докт. мед. наук, профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва,
тел. (495) 725-70-67, e-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Реферат. В статье представлены литературные данные об особенностях нутритивного статуса, причинах нарушения питания недоношенных детей. Рассматриваются вопросы раннего энтерального (трофического) питания недоношенных новорожденных. Представлены некоторые последствия недостаточного потребления белка в раннем постнатальном периоде. Обсуждаются вопросы грудного вскармливания недоношенных детей с учетом всех важных компонентов грудного молока. Грудное вскармливание при всех его достоинствах не может обеспечить адекватное количество белка для роста и развития недоношенных детей. Приводятся расчеты питания при обогащении грудного молока специальным ОГМ.

Ключевые слова: недоношенные дети, энтеральное питание, грудное молоко, обогатитель грудного молока.

MALNUTRITION IN LOW BIRTH WEIGHT INFANTS (literature review)

VERA A. SKVORTSOVA, TATYANA E. BOROVIK, OLGA K. NETREBENKO

Abstract. An article represents the data about causes and consequences of malnutrition in low birth weight infants. Early enteral nutrition for preterm infants and "trophic" feed is an important possibility to improve the intestine function, gut maturation and to promote full enteral nutrition introduction. The consequences and complications of low weight gain due to low protein intake in early life are presented. The low weight gain in LBW is the cause of permanent neurological and motor development. Breast feeding of preterm LBW infants is a widely discussed topic. Human breast milk, especially mother's milk is a source of protection and optimal digestion as well as gut comfort. The problem of breastfeeding of LBW infants is a low protein level which is not sufficient to promote optimal growth velocity. Human milk fortifiers could help to improve weight gain in LBW and prevent unfavorable side effects of protein insufficiency.

Key words: LBW, nutrition, breast milk, human milk fortifiers.

Нарушение питания недоношенных, особенно глубоконедоношенных, детей является актуальной проблемой неонатологии.

К настоящему времени стало очевидным, что задержка внутриутробного развития и низкая к возрасту масса тела (SGA) очень часто сопровождают недоношенность. По данным исследователей, 40% преждевременно родившихся детей имеют признаки внутриутробного нарушения питания [1]; в целом число детей с SGA среди недоношенных выше, чем среди доношенных новорожденных. [2]. Большинство детей, родившихся раньше срока, имеют субоптимальный рост в раннем постнатальном периоде, и хотя эти нарушения могут быть незначительными, они часто персистируют в раннем детстве и сохраняются в более старшем возрасте. У детей в постнатальном периоде субоптимальный рост может быть связан с нарушением его эндокринной регуляции. Известно, что неадекватное поступление нутриентов до и после рождения ребенка изменяет (программирует) экспрессию генов, участвующих в продукции основных гипоталамических гормонов (нейропептид Y, промиелокортин и др.), регулирующих энергообмен [3]. Кроме того, у недоношенных детей в раннем постнатальном периоде наблюдается снижение уровня инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), определяющего характер и скорость физического развития ребенка на первом году жизни [4]. Тем не менее главным фактором нарушения роста у недоношенных детей является неадекватное питание.

Причины нарушения питания недоношенных детей многообразны. Для детей, родившихся с массой тела менее 1250 г, характерно нарушение механизмов координации сосания и глотания, снижены функциональные возможности желудочно-кишечного тракта, недостаточно развиты некоторые ферментные системы, участвующие в обмене аминокислот. Расчеты показывают, что недоношенные дети, не получающие белок или растворы аминокислот в первые дни жизни, теряют с мочой ежедневно 90—180 мкг/кг азота, что составляет в среднем 1% белка в день [5]. Потери белка могут привести к мышечной слабости и усилению синдрома дыхательных расстройств, снижению синтеза белков иммунной системы с повышением чувствительности к инфекционным агентам. Снижение синтеза транспортных белков нарушает доставку микроэлементов и витаминов, что в свою очередь влияет на антиоксидантную защиту организма [6]. Поэтому сочетание парентерального питания с энтеральным крайне необходимо для оптимизации поступления нутриентов в первые дни жизни преждевременно родившихся детей и является важным аспектом их выхаживания.

Сложности, возникающие при вскармливании недоношенных детей, особенно с очень низкой массой тела (ОНМН) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), обусловлены морфофункциональной незрелостью, лабильностью обменных процессов, а также полиорганной патологией, принимающей нередко крайне тяжелое течение. В целом причины нарушения питания недоношенных детей обусловлены следующими факторами:

- высокие потребности в белке и энергии;
- высокий потенциал роста;
- низкие запасы жира и гликогена;
- высокий расход энергии при патологических состояниях (СДР, врожденные пороки сердца);
- отсутствие адекватной активности и координации рефлексов сосания и глотания;
- маленький объем желудка;
- снижение активности ферментов (в частности, липазы, панкреатической липазы);
- снижение пула желчных солей;
- повышенная проницаемость слизистой кишечника;
- незрелость процессов обмена воды и электролитов;
- снижение концентрационной функции почек.

При отсутствии противопоказаний энтеральное питание недоношенных детей, даже крайне незрелых, может начинаться в течение 2—3 ч после рождения. Раннее начало энтерального питания сопровождается лучшей эндокринной адаптацией, более оптимальным созреванием иммунных функций и меньшей продолжительностью госпитализации [7].

Изучение моторики желудочно-кишечного тракта недоношенного новорожденного показало выраженные ее отличия от моторики доношенного ребенка и взрослого человека. У преждевременно родившихся детей снижен тонус нижних отделов пищевода, отсрочено опорожнение желудка, а способность к сосанию появляется только после 32-й нед гестации.

Хорошо известен тот факт, что развитие пищеварительной системы новорожденного в значительной степени определяет энтеральное питание. Поступление питательных веществ в желудочно-кишечный тракт способствует процессам созревания моторики, улучшает активность ферментов и гормонов кишечника [8]. В нескольких клинических исследованиях было продемонстрировано, что моторная активность 12-перстной кишки недоношенных детей быстро восстанавливается после начала энтерального питания. Проведение трофического питания на фоне парентерального введения нутриентов приводило к

активизации моторики в отличие от введения в том же объеме воды [8]. Более того, у недоношенных детей, получавших минимальное энтеральное питание, отмечалось повышение концентрации желудочно-кишечных пептидов, регулирующих моторику кишечника (гастрин, мотилин и др.) [9]. Известно, что энтеральный субстрат оказывает трофическое влияние на слизистую оболочку кишечника, ее толщина быстро увеличивается, особенно при использовании молозива (12%) [10].

Клинические и экспериментальные исследования показали следующие достоверные изменения состояния кишечника (*таблица*) при отсутствии энтерального питания [8]:

Реакция кишечника на голодание (Ziegler E., 1999)

Морфологические изменения	Снижение объема слизистой. Снижение высоты ворсинок. Снижение продукции клеток
Проницаемость кишечной стенки	Увеличивается
Ферменты	Снижение активности сахаразы. Снижение активности лактазы
Всасывание	Снижение всасывания аминокислот

Длительное отсутствие энтерального питания приводило к глубокой атрофии слизистой кишечника у экспериментальных животных.

Изучение барьерной функции эпителия и проницаемости кишечника у недоношенных детей показало, что глубокая недоношенность (меньше 28 нед гестации) сопровождается достоверно более высокой проницаемостью кишечного барьера. Отсутствие энтерального питания снижало барьерную функцию кишечника и сопровождалось низкой способностью к всасыванию моносахаров, что предрасполагало к развитию осложнений раннего постнатального периода [8].

В экспериментальных исследованиях выявлено, что минимальное энтеральное питание стимулирует секрецию инсулина, улучшает усвоение глюкозы и инициирует постнатальную адаптацию кишечника и межклеточный обмен в наименее физиологическое для глубоконедоношенных лабораторных животных время [10].

Все эти данные позволили по-новому взглянуть на проблему энтерального питания детей с ОНМН и ЭНМТ, разработать и внедрить в практику выхаживания недоношенных детей концепцию раннего минимального, или «трофического» питания.

Сочетание парентерального и энтерального питания должно обеспечить оптимальное поступление энергии и белка для адекватного роста и развития недоношенного ребенка. В целом ряде исследований было показано, что недостаточное поступление белка и связанные с ним низкие показатели прибавки массы тела в первые недели жизни приводят к снижению показателей психоневрологического развития в более старшем возрасте.

По мнению R. Ehrenkrantz (2011), питание детей с экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде является медиатором, определяющим взаимосвязь критического состояния в первые несколько недель жизни с последующим ростом и состоянием здоровья [11]. В. Stephens и соавт. (2009) приводят данные, показывающие, что потребление белка в раннем неонатальном периоде детьми с массой тела менее 1000 г существенным образом влияет на

их дальнейшее психоневрологическое развитие. Так, на каждый дополнительный 1 г белка на кг в сутки на первой неделе жизни на 8 баллов увеличивал оценку по шкале Бейли в возрасте 18 мес [12]. Появляются новые доказательства того, что недостаточное питание глубоконедоношенных детей негативно влияет на рост мозга и может приводить к необратимым последствиям для нейropsychического развития.

В работе R. Ehrenkrantz (2006), который обследовал 600 детей с массой тела при рождении от 600 до 1000 г, было выявлено, что их моторное и физическое развитие в возрасте 2 лет достоверно зависело от скорости роста в постнатальном периоде. При низких прибавках массы тела (12 г/кг/сут) отмечено значительное количество случаев отставания в психомоторном развитии. Более высокая прибавка в массе (21 г/кг/сут) и увеличение окружности головы привели к сокращению числа детей с ДЦП в 8 раз, низкий индекс интеллектуального потенциала встречался реже в 2,25 раза. У таких новорожденных отмечено снижение частоты развития некротизирующего энтероколита (НЭК) в 5 раз, бронхолегочной дисплазии (БЛД) — в 2 раза, позднего сепсиса — на 39%. При этом необходимость назначения гормональных препаратов уменьшилась в 2 раза [13].

Переход на полное энтеральное питание ставит новые вопросы перед неонатологами.

Для недоношенных детей нет «природной» модели для того, чтобы дать ответ на ряд вопросов:

1. Какое питание оптимально для недоношенного ребенка?
2. На какие параметры роста следует ориентироваться?
3. Каковы нормы для оценки состава тканей тела (жировой и тощей массы), показателей метаболизма, уровня аминокислот плазмы?

Безусловно, естественное вскармливание — оптимальный способ кормления недоношенного ребенка, который нуждается в материнском молоке еще в большей степени, чем зрелый, доношенный ребенок. В связи с содержанием большого комплекса биологически активных веществ нативное грудное молоко по силе воздействия на организм сравнимо с лекарственными препаратами, но не имеет побочных эффектов. При невозможности кормления грудью дети, родившиеся преждевременно, должны получать сцеженное материнское молоко. Следует помнить, что пастеризация изменяет свойства грудного молока, нарушает усвоение жира и белка, снижает содержание витаминов и биологически активных веществ. В частности, такая тепловая обработка грудного молока снижает концентрацию лизоцима, лактоферрина, лактопероксидазы и IgA на 50—82% по сравнению с нативным грудным молоком, активность лизоцима и лактопероксидазы в пастеризованном молоке снижается на 74—88% [14].

Женское молоко после преждевременных родов имеет особый состав, в большей степени соответствующий потребностям недоношенных детей в пищевых веществах и сообразующийся с их возможностями к перевариванию и усвоению. В литературе неоднократно упоминалось о более высоком количестве в нем белка. Однако, судя по некоторым данным, эти отличия касаются в основном белковых компонентов с иммунобиологическими свойствами. Возможно отчасти это связано с повышенным содержанием биологически активных белковых компонентов в молоке матерей, родивших преждевременно. Действительно, уровень

большинства защитных факторов, таких как IgA, TGF- β и др., в нем выше [15]. Отмечена более высокая вариабельность уровня белка в молоке матерей после преждевременных родов [15].

Биологически активные компоненты грудного молока определяют его защитные свойства. Последние исследования показывают, что молекулы sIgA грудного молока содержат в своем составе различные антиген-связывающие точки, что определяет возможность sIgA связывать большое количество самых разнообразных антигенов [17].

Среди факторов роста, содержащихся в грудном молоке, следует отметить эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующие факторы роста (TGF- β 1,2), которые способствуют функциональному развитию желудочно-кишечного тракта, формированию толерантности иммунной системы к пищевым и комменсальным бактериальным антигенам [18]. В сочетании с иммуносупрессивным цитокином грудного молока и ИЛ-10 эти факторы снижают активность воспалительного ответа и способствуют заживлению поврежденных энтероцитов. Снижение уровня TGF- β в молоке является фактором риска развития атопических заболеваний [19].

Грудное молоко является основным источником IGF-1, который стимулирует пролиферацию и дифференциацию клеток органов и тканей и таким образом активирует рост и развитие ребенка. У недоношенных новорожденных выявлено снижение уровня IGF-1 в плазме крови [20]. Есть данные о более высокой концентрации IGF-1 в молоке после преждевременных родов и ее благоприятном влиянии на динамику антропометрических параметров и уровень интеллектуального развития детей.

Нуклеотиды грудного молока входят в состав коферментов, участвующих в регуляции процессов метаболизма и передаче энергии, влияют на созревание и активизацию иммунных процессов, способствуют оптимальному росту, развитию и функционированию органов ЖКТ, таким образом, улучшая и всасывание микронутриентов.

Грудное молоко содержит также провоспалительные цитокины — ИЛ-6, TNF- α ; уровень TNF- α достоверно выше в молоке матерей после преждевременных родов, но ниже в молоке матерей глубоконедоношенных детей. Следует отметить наличие в грудном молоке высокого уровня TNF- α -R1,2 (рецепторы TNF- α), которые модулируют действие TNF- α , в частности блокируют (связывают) этот цитокин в просвете кишечника ребенка при грудном вскармливании [16].

В настоящее время стало очевидным, что грудное молоко не является стерильным и содержит более 700 видов (семейств) различных бактерий, источником которых является организм матери. В грудном молоке обнаружено большинство видов бифидобактерий, они особенно важны для развития иммунной системы ребенка [21]. Известно, что преждевременные роды приводят к отсроченному формированию кишечной микробиоты, которая отличается от таковой у здоровых доношенных детей [22]. Характер колонизации кишечника недоношенных новорожденных позволяет прогнозировать развитие сепсиса и/или некротизирующего энтероколита; так, обнаружение в фекалиях доминирования *Proteobacteria* и *Staphylococci* является фактором риска развития сепсиса. У детей, родившихся до 33-й нед гестации, отсрочена колонизация бифидобактериями, причем их количество снижено не только на первом месяце жизни, но и в дальнейшем [23].

Многочисленными исследованиями доказано, что вскармливание материнским молоком уменьшает у недоношенного ребенка риск развития НЭК и, возможно, постнатального сепсиса.

В то же время молоко преждевременно родивших женщин способно удовлетворить потребности в пищевых веществах недоношенных детей с относительно большой массой тела — более 1800—2000 г. Недоношенные дети с меньшей массой тела после окончания раннего неонатального периода постепенно начинают испытывать дефицит в ряде нутриентов, а особенно в белке, кальции, фосфоре, магнии, натрии, меди, цинке и витаминах B₂, B₆, C, D, E, K, фолиевой кислоте. Использование в питании таких детей женского молока не позволяет обеспечить темпов роста, близких к внутриутробным. Возрастает риск развития остеопении.

Рационы питания детей, родившихся с массой тела менее 2000 г, и особенно менее 1800 г, получающих материнское молоко, должны обогащаться. Сохранить основные преимущества естественного вскармливания и в то же время обеспечить высокие потребности недоношенного ребенка в пищевых веществах становится возможным при использовании «обогащителей» грудного молока (ОГМ). ОГМ вносятся в грудное молоко перед кормлением, органично восполняя в нем дефицит нутриентов.

Широкое применение ОГМ в питании недоношенных детей на протяжении последних 20 лет и анализ последних данных позволяет констатировать, что использование ОГМ у глубоконедоношенных детей позволяет улучшить показатели роста и развития (Ronnholm K.A., 1986; Carey D.E., 1987; Greer F.R., 1988; Polberger S.K., 1989; Raschko P.K., 1989; Boehm et al., 1993; Bhat B.A., Gupta B., 2001; Berseth C.L., 2004; Moro G.E. et al., 1993, 1998, 2000, 2006; Funkquist E.-L., 2006; Ovali et al., 2006; Mukhopadhyay K., 2007; Aimon A., 2009; Miller J., 2012) [24].

В настоящее время на отечественном рынке присутствуют два ОГМ: «PreNAN FM 85» и «Nutrilon». ОГМ «Nutrilon» создан на основе частично гидролизованного белка (соотношение сывороточных белков и казеина составляет 1:1).

ОГМ «PreNAN FM 85» содержит глубоко гидролизованный сывороточный белок (100%), 1 стик вносится в 20 мл молока. Гидролизованный белок снижает риск сенсibilизации с последующим развитием аллергических состояний. Отличительной особенностью ОГМ «PreNAN FM 85» является введение в его состав таурина, холина, инозитола и железа.

Как правило, обогащение грудного молока начинается при достижении объема, равного 80 мл/кг/сут. Поскольку внесение «обогащителя» приводит к повышению осмолярности грудного молока, его добавляют, начиная с 1/4 рекомендуемого количества, и за 3—4 дня доводят до необходимой нормы.

Расчет питания для недоношенного ребенка с массой тела 1400 г в возрасте 10 дней показывает, что он должен получить 220 мл материнского молока (массу тела умножаем на 110 ккал и делим на калорийность грудного молока — 70 ккал). Учитывая, что в 100 мл молока содержится около 1,5 г белка, с 220 мл ребенок получит 3,3 г белка, что составит 2,3 г белка на кг массы тела. Такое количество является недостаточным.

Внесение ОГМ «PreNAN FM 85» повысит калорийность молока и содержание в нем белка. С 220 мл обогащенного молока ребенок получит 133 ккал/кг и белка 4,1 г/кг/сут. Полученный уровень избыточен для

данного ребенка. Поэтому уменьшаем объем обогащенного грудного молока до 200 мл в сут, что обеспечит 120 ккал/кг и потребление белка в количестве — 3,7 г/кг в сут, рекомендуемом ESPGHAN (2009).

Учитывая, что оптимальный уровень потребления жидкости составляет около 180 мл/кг, ребенок должен ее получить дополнительно — 30 мл в виде питья или при необходимости парентерально.

Отмена обогатителей грудного молока (ОГМ) осуществляются постепенно. Общепринятых рекомендаций в отношении длительности обогащения молока в настоящее время нет. Большинство исследователей считает, что тактика зависит от гестационного возраста ребенка при рождении и темпа его дальнейшей скорости роста. По мнению некоторых неонатологов, длительное использование обогащенного грудного молока в питании недоношенных детей на протяжении 4 мес скорректированного возраста позволяет увеличить прибавку массы тела и рост недоношенных детей и является безопасным [25].

В качестве примера правильной стратегии вскармливания глубоконедоношенных детей можно привести данные из отделения неонатологии Университетского госпиталя Айовы (E. Ziegler) [8] :

Раннее энтеральное питание следует:

- начинать трофическое питание с первого дня жизни;
- использовать грудное молоко (можно донорское);
- мониторировать наличие желудочного аспирата;
- увеличивать объем питания медленно и постепенно;
- не прекращать питание при наличии аспирата в желудке, если нет признаков некротизирующего энтероколита;
- использовать ОГМ, а детям с массой тела менее 1000 г — дополнительное, помимо ОГМ, введение белковой добавки.

Анализ пятилетней практики такой стратегии показал в этом отделении самый низкий уровень летальности и НЯКа, самый высокий уровень потребления грудного молока, самое раннее начало трофического питания и самый благоприятный исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cooke, R.* Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant. In: Importance of growth for health and development / R. Cooke // Nestle Nutrition Institute Workshop series Pediatric Program. — 2010. — Vol. 65. — P.85—95.
2. *Bloomfield, F.H.* How is maternal nutrition related to preterm birth? / F.H. Bloomfield // Ann. Rev. Nutr. — 2011. — № 31. — P.235—261.
3. Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to high-fat diet in male offspring / K. Page, R. Malik, J. Ripple [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2009. — № 297. — P.1048—1057.
4. Timing of nutritional interventions in the very-low-birth-weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome / H. Lafeber, M. van de Lagemat, J. Rotteveel [et al.] // AJCN. — 2013. — № 98. — P.556—600.
5. *Heird, W.* Early use of parenteral amino acids; Nutrition of the very low birthweight, Nutrition Workshop Series, Pediatric Programme, infant Nestle / W. Heird, E.E. Ziegler, A. Lucas, G.E. Moro [et al.]. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. — Vol. 43. — P.53—68.
6. Nitrogen balance and plasma amino acids in the evaluation of protein sources for extremely low birth weight infants // Nutrition of the very low birth weight infants / J. Rigo, G. Putet,

- J.C. Picaud [et al.]; E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.112—118.
7. *Berseth, C.L.* Feeding and maturation of gut motility // Nutrition of the very low birth weight infants / C.L. Berseth, E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.211—217.
8. *Ziegler, E.E.* Tropic Feeds // Nutrition of the very low birth weight infants / E.E. Ziegler, E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.233—244.
9. *Owens, L.* Minimal enteral feeding induces maturation of intestinal motor function but not mucosal growth in neonatal dogs / L. Owens, D. Burrin, C. Berseth // J. Nutr. — 2002. — № 132. — P.2717—2722.
10. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition / C. Bjornvad, T. Thymann, N. Deutz [et al.] // Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol. — 2008. — № 295. — P.1092—1103.
11. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth infants / R. Ehrenkranz, A. Das, L. Wrage [et al.] // Pediatr. Res. — 2011. — № 69(6). — P.522—529.
12. First week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcome in extremely low birth weight infants / B. Stephens, R. Walden, R. Gargus [et al.] // Pediatrics. — 2009. — № 123. — P.1337—1343.
13. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants / R. Ehrenkranz, A. Dusick, B. Vohr [et al.] // Pediatrics. — 2006. — № 117. — P.1253—1261.
14. Alterations in the host defense properties of human milk following prolong storage or pasteurization / H. Akinbi, J. Meinen-Derr, K. Auer [et al.] // JPGN. — 2010. — № 51. — P.347—352.
15. Protein profiles in breast milk from mothers delivering term and preterm babies / T. Velona, L. Abbiati, B. Beretta [et al.] // Ped. Res. — 1999. — № 45. — P.658—663.
16. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk / Castellote C., Casillas R., Ramirez-Santana C. [et al.] // J. of Nutrition. — 2011. — № 141. — P.1181—1187.
17. Human milk sIgA molecules contain various combination of different antigen-binding sites resulting in multiple binding specificity of antibodies and enzymatic activities of abzymes / S. Sedykh, V. Buneva, A. Nevinsky // PLOS ONE. — 2012. — № 7. — P.48756—48771.
18. Influence of insulin-like growth factor 1 and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants / I. Hansen-Pupp, C. Lofqvist, S. Polberger [et al.] // Ped. Res. — 2011. — № 69. — P.448—453.
19. Maternal breast milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease / M.M. Gronlund, M. Guimonde, K. Laitinen [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2007. — № 37(12). — P.1764—1772.
20. *Diaz-Gomez, M.* Breast feeding and growth factors in preterm newborn infants / M. Diaz-Gomez, D. Barroso // JPGN. — 1997. — № 24. — P.322—327.
21. Human milk: a source of more life than we imagine / P. Jeurink, J. van Bergenhenegouwen, E. Jimenez [et al.] // Beneficial Microbes. — 2013. — № 4(1). — P.17—30.
22. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig [et al.] // PLoS ONE. — 2013. — № 8(6). — P.66986. — URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0066986>
23. Conditions of bifidobacteria colonization in preterm infants: a prospective analysis / M.J. Butel, A. Suau, F. Campeotto [et al.] // JPGN. — 2007. — № 44. — P.57—582.
24. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study / T. Colazy, S. Carlson, A. Saftlas [et al.] // BMC Pediatrics. — 2012. — № 12. — P.124—133.
25. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge / G. Zachariassen, J. Faerk, B. Hass [et al.] // Pediatrics. — 2011. — № 127. — P.995—1003.

REFERENCES

1. *Cooke, R.* Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant. In: Importance of growth for health and development / R. Cooke // Nestle Nutrition Institute Workshop series Pediatric Program. — 2010. — Vol. 65. — P.85—95.
2. *Bloomfield, F.H.* How is maternal nutrition related to preterm birth? / F.H. Bloomfield // Ann. Rev. Nutr. — 2011. — № 31. — P.235—261.
3. Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to high-fat diet in male offspring / K. Page, R. Malik, J. Ripple [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2009. — № 297. — P.1048—1057.
4. Timing of nutritional interventions in the very-low-birth-weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome / H. Lafeber, M. van de Lagemat, J. Rotteveel [et al.] // AJCN. — 2013. — № 98. — P.556—600.
5. *Heird, W.* Early use of parenteral amino acids; Nutrition of the very low birth weight, Nutrition Workshop Series, Pediatric Programme, infant Nestle / W. Heird; E.E. Ziegler, A. Lucas, G.E. Moro [et al.]. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. — Vol. 43. — P.53—68.
6. Nitrogen balance and plasma amino acids in the evaluation of protein sources for extremely low birth weight infants // Nutrition of the very low birth weight infants / J. Rigo, G. Putet, J.C. Picard [et al.]; E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.112—118.
7. *Berseth, C.L.* Feeding and maturation of gut motility // Nutrition of the very low birth weight infants / C.L. Berseth, E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.211—217.
8. *Ziegler, E.E.* Tropic Feeds // Nutrition of the very low birth weight infants / E.E. Ziegler, E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.233—244.
9. *Owens, L.* Minimal enteral feeding induces maturation of intestinal motor function but not mucosal growth in neonatal dogs / L. Owens, D. Burrin, C. Berseth // J. Nutr. — 2002. — № 132. — P.2717—2722.
10. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition / C. Bjornvad, T. Thymann, N. Deutz [et al.] // Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol. — 2008. — № 295. — P.1092—1103.
11. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth infants / R. Ehrenkranz, A. Das, L. Wraga [et al.] // Pediatr. Res. — 2011. — № 69(6). — P.522—529.
12. First week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcome in extremely low birth weight infants / B. Stephens, R. Walden, R. Gargus [et al.] // Pediatrics. — 2009. — № 123. — P.1337—1343.
13. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants / R. Ehrenkranz, A. Dusick, B. Vohr [et al.] // Pediatrics. — 2006. — № 117. — P.1253—1261.
14. Alterations in the host defense properties of human milk following prolong storage or pasteurization / H. Akinbi, J. Meinen-Derr, K. Auer [et al.] // JPGN. — 2010. — № 51. — P.347—352.
15. Protein profiles in breast milk from mothers delivering term and preterm babies / T. Velona, L. Abbiati, B. Beretta [et al.] // Ped. Res. — 1999. — № 45. — P.658—663.
16. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk / Castellote C., Casillas R., Ramirez-Santana C. [et al.] // J. of Nutrition. — 2011. — № 141. — P.1181—1187.
17. Human milk sIgA molecules contain various combination of different antigen-binding sites resulting in multiple binding specificity of antibodies and enzymatic activities of abzymes / S. Sedykh, V. Buneva, A. Nevinsky // PLOS ONE. — 2012. — № 7. — P.48756—48771.
18. Influence of insulin-like growth factor 1 and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants / I. Hansen-Pupp, C. Lofqvist, S. Polberger [et al.] // Ped. Res. — 2011. — № 69. — P.448—453.
19. Maternal breast milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease / M.M. Gronlund, M. Guimonde, K. Laitinen [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2007. — № 37(12). — P.1764—1772.
20. *Diaz-Gomez, M.* Breast feeding and growth factors in preterm newborn infants / M. Diaz-Gomez, D. Barroso // JPGN. — 1997. — № 24. — P.322—327.
21. Human milk: a source of more life than we imagine / P. Jeurink, J. van Bergenhenegouwen, E. Jimenez [et al.] // Beneficial Microbes. — 2013. — № 4(1). — P.17—30.
22. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig [et al.] // PLoS ONE. — 2013. — № 8(6). — P.66986. — URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0066986>
23. Conditions of bifidobacteria colonization in preterm infants: a prospective analysis / M.J. Butel, A. Suau, F. Campeotto [et al.] // JPGN. — 2007. — № 44. — P.57—582.
24. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study / T. Colazy, S. Carlson, A. Saftlas [et al.] // BMC Pediatrics. — 2012. — № 12. — P.124—133.
25. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge / G. Zachariassen, J. Faerk, B. Hass [et al.] // Pediatrics. — 2011. — № 127. — P.995—1003.

© X.C. Хаертынов, М.А. Сатрутдинов, Е.А. Агафонова, 2013

УДК 616.94-053.31

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

ХАЛИТ САУБАНОВИЧ ХАЕРТЫНОВ, канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

МАРАТ АЛЬБЕРТОВИЧ САТРУТДИНОВ, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, зав отделением реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы, Казань, e-mail: maratsat@mail.ru

ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА АГАФОНОВА, врач-реаниматолог отделения реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы, Казань, e-mail: kis7904@mail.ru

Реферат. В статье представлен литературный обзор по лечению неонатального сепсиса. Современные подходы к лечению сепсиса включают комплекс мероприятий, направленных на проведение этиотропной терапии (антибактериальной, противогрибковой), инфузионной и противовоспалительной терапии, коррекцию возникающих гемодинамических, водно-электролитных и метаболических нарушений, обеспечение респираторной поддержки,

иммунотерапию, коррекцию нарушений коагуляции. Рассмотрены новые перспективы лечения неонатального сепсиса.

Ключевые слова: новорожденные, сепсис, лечение.

MODERN TREATMENT OF NEONATAL SEPSIS

KHALIT S. KHAERTYNOV, MARAT A. SATRUTDINOV, EVGENIYA A. AGAFONOVA

Abstract. This article presents a review of literature on the treatment of neonatal sepsis. Current approaches to treatment of sepsis include a set of measures aimed at holding causal treatment (antibiotic, antifungal), infusion and anti-inflammatory therapy, correction hemodynamic emerging, fluid and electrolyte, and metabolic disorders, providing of respiratory support, immunotherapy, correction of coagulation disorders. Some new perspectives of treatment of neonatal sepsis.

Key words: newborn, sepsis, treatment.

Среди инфекционных заболеваний периода новорожденности самой серьезной патологией является **сепсис**, что обуславливается значительной его распространенностью, тяжестью развивающихся клинических проявлений и высокой летальностью [21, 48]. Более высокая в неонатальном периоде по сравнению с другими возрастными группами детей заболеваемость сепсисом обуславливается незрелостью различных систем, прежде всего, иммунной системы [11]. Недоношенные дети представляют группу высокого риска, заболеваемость сепсисом среди них наиболее высокая и составляет около 1% [6]. Несмотря на использование современных методов терапии, летальность при неонатальном сепсисе (НС) остается высокой и достигает 30—40% [31, 48]. Высокая летальность при НС ассоциируется, прежде всего, с ранним гестационным возрастом, иммунологической незрелостью, а также инфицированием новорожденных возбудителями нозокомиальных инфекций *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и *Serratia spp.* [41]. Перспективы снижения летальности от НС связаны, прежде всего, с ранним началом лечения, а также воздействием на весь комплекс причин и механизмов развития сепсиса. Терапия НС, начатая в течение первых 6 ч от начала заболевания, существенно снижает показатели летальности [27].

Основными целями терапии НС являются: нейтрализация и элиминация возбудителя заболевания и его токсинов, купирование развивающихся при сепсисе патологических процессов — синдрома системного воспалительного ответа, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), метаболических нарушений и полиорганной недостаточности (ПОН).

Современные подходы к лечению сепсиса включают комплекс мероприятий, направленных на проведение этиотропной (антибактериальной, противогрибковой) и патогенетической терапии, включающей введение инфузионных растворов, осуществление противовоспалительной терапии, коррекцию возникающих гемодинамических, водно-электролитных и метаболических нарушений, обеспечение респираторной поддержки, иммунотерапию, лечение ДВС.

Антибактериальная терапия является приоритетным направлением в лечении сепсиса. Основными принципами антибиотикотерапии являются: раннее ее начало, использование препаратов с бактерицидным механизмом действия, назначение антибиотиков, способных проникать через различные биологические барьеры организма с созданием высокой терапевтической концентрации в разных органах и системах (легких, костной ткани, ликворе и др.), достаточно продолжи-

тельное их применение. При лечении НС используют режимы как монотерапии, так и комбинированной антибиотикотерапии. Однако в настоящее время нет убедительных данных о преимуществах использования комбинированной терапии перед монотерапией [8].

Ранняя адекватная антибиотикотерапия позволяет снизить летальность при сепсисе, обусловленном грамположительными и грамотрицательными бактериями, а также грибами [8]. Предположение о развитии у пациента сепсиса является достаточным основанием для немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии — в течение первого часа после установления диагноза [25, 47].

Выбор антибиотика осуществляется с учетом сроков развития НС (раннего или позднего) и вероятной этиологической причины заболевания. На начальном этапе предпочтительным является применение препаратов широкого спектра действия. После получения результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия должна быть скорректирована исходя из выделенной микрофлоры, ее антибиотикочувствительности, с последующим назначением антибиотиков более узкого спектра действия [45].

Основными причинами раннего НС являются, преимущественно, коагулазонегативные стафилококки и стрептококки группы В, реже клебсиеллы и *E.coli*. При лечении раннего НС оптимальными являются следующие схемы антибактериальной терапии: комбинация ампициллина и аминогликозида [39, 44], а также использование цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксима, цефтриаксона) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, гентамицин) [30]. Продолжительность терапии НС определяется локализацией очага воспаления, выделением возбудителя из крови (наличием бактериемии), а также самим возбудителем. Так, лечение НС, подтвержденного высеваем возбудителя из крови, без установленных очагов инфекции, обычно проводится в течение 10 дней [39, 44]. При НС, обусловленном стрептококком группы В, протекающего в форме менингита, лечение осуществляется в течение 14 дней, при формировании других очагов инфекции (остеомиелит, эндокардит) — более длительное время [39, 44]. Продолжительность лечения менингитов, обусловленных грамотрицательными бактериями, должна проводиться не менее 21 дня.

Развитие позднего НС, как правило, ассоциируется с длительным пребыванием пациента в условиях стационара (госпитальный сепсис), особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведением искусственной вентиляции легких, инфицированием микроорганизмами, характеризующимися

резистентностью к наиболее широко применяемым в настоящее время антибиотикам — цефалоспорином и аминогликозидам. Этиологическими причинами позднего НС могут быть штаммы коагулазонегативного стафилококка, различные грамотрицательные бактерии, анаэробы и грибы. Среди грамотрицательных бактерий чаще других высеваются энтеробактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumonia*, многие штаммы которых характеризуются антибиотикорезистентностью за счет продукции β-лактамаз. Поэтому при лечении позднего НС актуальным является выбор препарата, способного преодолеть антибиотикорезистентность того или иного «госпитального» микроорганизма. При развитии позднего НС, обусловленного коагулазонегативными метициллинрезистентными стафилококками, препаратом выбора является гликопептид ванкомицин, при грамотрицательном сепсисе — карбапенемы, цефалоспорины 3-го (цефтазидим) и 4-го поколений (цефепим), либо защищенные β-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам). Причем при лечении сепсиса клебсиеллезной этиологии наиболее надежным режимом терапии является использование карбапенемов, при лечении синегнойного сепсиса — комбинация цефтазидима с амикацином, а при терапии сепсиса, вызванного *Acinetobacter spp.*, — препараты карбапенемы и цефоперазон/сульбактам [8].

Одним из вариантов позднего НС является анаэробный сепсис, развитие которого отмечается, как правило, при локализации очага инфекции либо в брюшной полости, либо в мягких тканях (некротизирующая флегмона). В этих случаях показано назначение антибиотиков с антианаэробной активностью — защищенных β-лактамов и карбапенемов. Указанные группы препаратов могут быть использованы как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другим антианаэробным препаратом — метронидазолом [8, 9].

Грибковая этиология сепсиса в периоде новорожденности всегда ассоциируется с состоянием иммунодефицита, глубокой недоношенности, ранее предшествовавшей антибиотикотерапии, пребыванием пациента в ОРИТ. Основной этиологической причиной развития грибковой инфекции у больных сепсисом являются дрожжеподобные грибы рода *Candidae*. Выбор антимикотического препарата определяется штаммом кандид. Так при кандидозе, обусловленном *C.albicans*, хорошие результаты лечения демонстрирует флуконазол, антимикотик из группы азолов. В то же время для других кандид (*C.glabrata*, *C.cruzei*) характерна резистентность к флуконазолу [4, 8]. В этих случаях показано использование другого противогрибкового препарата — амфотерицина В, характеризующегося высокой эффективностью при лечении инвазивных форм грибковых инфекций. С учетом этого, препаратом выбора при проведении эмпирической терапии грибкового сепсиса в настоящее время считается амфотерицин В, тогда как флуконазол — препаратом группы резерва [39].

Инфузионная терапия является основным звеном патогенетической терапии сепсиса. Она направлена на поддержание гемодинамики, восстановление тканевой перфузии, коррекцию развивающихся метаболических нарушений, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов [8, 46]. Основной причиной, вызывающей нарушение тканевой перфузии и метаболические сдвиги при сепсисе, является гиповолемия. Для восстановления внутрисосудистого объема используются различные группы раство-

ров — кристаллоиды и коллоиды. При этом относительно клинических исходов нет преимуществ в выборе того или иного типа раствора [8, 25, 46, 47]. В то же время применение кристаллоидов ассоциируется с высоким риском развития отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжителен, чем у коллоидов [8, 25, 46]. Из коллоидов предпочтение в настоящее время отдается гидроксипропилкрахмалу (ГЭК) с молекулярной массой 200/0,5 и 400/0,5. Альбумин и декстраны исключаются из программы инфузионной терапии сепсиса, их использование возможно только при отсутствии ГЭК и с заведомо худшими результатами лечения [25, 46]. На начальном этапе лечения сепсиса рекомендуется болюсное введение кристаллоидов в объеме 20 мл/кг в течение 5—10 мин, титруя их по контролю сердечного выброса, наполнения капилляров, диуреза и уровня сознания [25, 46, 47]. В случаях выраженной гиповолемии объем первоначальной инфузии может быть увеличен до 40—60 мл/кг и выше [22, 25].

Кроме коллоидов и кристаллоидов, инфузионная терапия включает также введение гидрокарбоната натрия, препаратов калия, магния, кальция.

Инотропная терапия является одним из важнейших компонентов патогенетической терапии сепсиса и осуществляется только после проведения жидкостной ресусцитации, при наличии признаков тканевой гипоперфузии. У детей с тяжелым сепсисом может иметь место низкий сердечный выброс и низкое периферическое сопротивление, низкий сердечный выброс и высокое периферическое сопротивление, а также высокий сердечный выброс и низкое периферическое сопротивление [25, 46, 47]. Препаратом первой линии для коррекции гипотензии является допамин [25, 46, 47]. Рекомендуется применение допамина в дозе 5—10 мкг/кг/мин, когда проявляется преимущественно β1-адренергический эффект препарата, за счет чего отмечается увеличение сердечного выброса и повышение артериального давления (АД) при минимальном действии на периферическое сосудистое сопротивление [25, 46, 47]. В дозах выше 10 мкг/кг/мин превалирует α-адренергический эффект допамина, что приводит к артериальной вазоконстрикции. При гипотензии, рефрактерной к введению допамина, могут быть использованы также норадреналин и адреналин [25, 33].

При септическом шоке с низким сердечным выбросом и высоким периферическим сопротивлением показано использование добутамина, а также вазодилататоров [25, 46, 47]. Из вазодилататоров считается целесообразным применение нитрогазодилататоров с коротким периодом полужизни — нитропруссиды и нитроглицерина [25, 46, 47]. Также может быть использован ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин, который улучшает исходы сепсиса у недоношенных новорожденных при использовании в течение 6 ч на протяжении 5 дней [28]. Признаки легочной гипертензии могут быть основанием для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с применением оксида азота [7].

Важным направлением в лечении сепсиса является *противовоспалительная терапия*. С этой целью показано применение *кортикостероидов*. Согласно современной концепции в основе развития сепсиса и септического шока лежит дисбаланс в системе медиаторов воспаления, проявляющийся повышенным синтезом провоспалительных цитокинов α-ФНО, интерлейкинов-1, 6, получивший название «цитоки-

новый шторм» (гипервоспалительная реакция) [34]. Поэтому использование кортикостероидов может способствовать снижению выраженности воспалительной реакции организма. *Кортикостероиды* при сепсисе назначаются в случаях развития септического шока, при тромбгеморрагическом синдроме, а также при предполагаемой или доказанной надпочечниковой недостаточности [17, 24, 46]. При менингококковой инфекции у детей, протекающей с картиной септического шока, низкий уровень кортизола на фоне высокой концентрации АКТГ ассоциируется с неблагоприятным исходом [38]. Однако ни у взрослых, ни у детей применение кортикостероидов не способствовало снижению летальности при сепсисе [15, 19]. Использование высоких доз гормонов (в частности, метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг) не только не выявило каких-либо преимуществ, но и способствовало увеличению летальности вследствие присоединения вторичных инфекций [15, 23]. В настоящее время при лечении сепсиса рекомендуются низкие дозы кортикостероидов, использование которых сопровождается как снижением выработки провоспалительных цитокинов, так и повышением экспрессии адренорецепторов сосудов, что способствует улучшению ответа организма на катехоламины [18]. Рекомендуемая продолжительность терапии 5—7 дней [8, 46]. Предпочтение из кортикостероидов отдается гидрокортизону.

Иммунотерапия занимает важное место в лечении НС, поскольку период новорожденности характеризуется незрелостью трансплацентарно-гуморального и других факторов врожденного иммунитета на фоне практически полного отсутствия адаптивных иммунных реакций [9]. Основные цели иммунотерапии — нейтрализация бактерий и их токсинов, иммуностимуляция и повышение содержания в организме различных иммунокомпетентных клеток.

Важное место среди иммунных препаратов занимает *внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)*. Нейтрализуя и элиминируя из кровотока токсины бактерий, эндогенные токсические субстанции, ВВИГ способствуют деблокировке рецепторов различных клеток и нормализации экспрессии антигенов, увеличивая тем самым чувствительность иммунокомпетентных клеток организма к антибактериальной терапии и повышая противоинфекционную защиту [10].

В настоящее время считается доказанным, что использование ВВИГ, содержащих только IgG-антитела, не влияет на показатели выживаемости при НС [16, 49]. Только использование поликлональных ВВИГ, в частности *пентаглобина*, сопровождается снижением летальности пациентов с сепсисом и септическим шоком как у взрослых, так и у детей [1, 3, 37, 40, 50]. Поэтому использование *пентаглобина* является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом в терапии НС.

Пентаглобин представляет собой ВВИГ, обогащенный IgA- и IgM-антителами, содержащий также и IgG-антитела. Более высокая эффективность его по сравнению с другими ВВИГ связана с наличием IgM, который имеет пентамерную структуру и по способности активации комплемента, опсонизации и нейтрализации бактерий и их токсинов во много раз превосходит IgG [8]. Поэтому среди ВВИГ *пентаглобин* является препаратом выбора при проведении иммунотерапии сепсиса и септического шока.

Другое направление иммунотерапии при НС — *иммуностимуляция* с целью повышения содержания

в организме иммунокомпетентных клеток. Это особенно актуально в случаях развивающейся при сепсисе иммуносупрессии, проявляющейся снижением фагоцитарной активности моноцитов, нейтропенией, а также снижением популяции Т- и В-лимфоцитов [20, 34]. Считается, что основной причиной снижения содержания в организме иммунокомпетентных клеток являются процессы апоптоза, а также превалирующий синтез противовоспалительных цитокинов [34, 43]. При абсолютной нейтропении рекомендуется применение гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального факторов роста [13, 23, 36]. Анализ их использования при сепсисе не выявил снижения летальности на 14-й и 28-й день после введения препаратов, однако имело место более быстрое завершение инфекционного процесса [32, 42].

При развитии абсолютной лимфопении показано назначение рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкин). В ряде исследований было показано, что применение ронколейкина при лечении НС способствовало снижению показателей летальности, сокращению продолжительности санации очагов инфекции и крови, нормализации показателей гемограммы и иммунного статуса, а также уменьшению интенсивности воспалительного ответа [5, 12].

Важной составляющей в лечении сепсиса и септического шока является *антикоагулянтная терапия*. Необходимость в ее проведении обуславливается развитием ДВС на фоне чрезмерно выраженной воспалительной реакции при сепсисе. Подходы к терапии ДВС определяются его стадиями. В начальной стадии ДВС, при гиперкоагуляции препаратом выбора является гепарин, в стадии коагулопатии потребления показано переливание свежезамороженной плазмы, введение витамина К, препарата протромбинового комплекса. Дискуссионным остается вопрос об эффективности применения рекомбинантного человеческого активированного протеина С, препарата, обладающего одновременно и антитромботическим, и противовоспалительным действием. Результаты его использования у взрослых противоречивы. Показанием для назначения препарата является развитие картины полиорганной недостаточности, когда оценка состояния больного по шкале APACHE II составляет 25 баллов и выше [25, 46, 47]. Применение препарата у детей с сепсисом не выявило снижения уровня летальности, а с учетом высокого риска развития кровотечений его использование в педиатрии не рекомендовано [25, 26, 35].

Важнейшим направлением терапии сепсиса является *респираторная поддержка*. Легкие очень рано становятся одними из первых органов-мишеней при НС, особенно у недоношенных детей. Поэтому оценка состояния респираторной системы новорожденного с сепсисом должно постоянно контролироваться. Важнейшим лабораторным тестом, позволяющим определить развитие дыхательной недостаточности у больного, является оценка уровня насыщения артериальной крови кислородом гемоглобина (сатурация). Оптимальный его уровень (SaO₂ выше 93%) может быть обеспечен различными методами кислородотерапии (лицевая маска, назальные канюли, кислородный колпак), а при их неэффективности — показан перевод ребенка на ИВЛ [7].

Новые перспективы лечения сепсиса связаны с ингибированием чрезмерно выраженной воспалительной реакции организма, которая с учетом современных

взглядов на патофизиологию сепсиса может быть осуществлена двумя путями:

1) путем нейтрализации Toll-like-рецепторов (TLR), в частности TLR4, связывающих липополисахариды грамотрицательных бактерий. Блокирование TLR может ингибировать запуск каскада воспалительных реакций и связанных с ним патологических процессов. В эксперименте на септических животных было показано уменьшение образования провоспалительных цитокинов и снижение летальности при использовании ингибитора TLR4 (препарат TAK-242). Использование TAK-242 у взрослых с сепсисом сопровождалось трендом к улучшению показателей выживаемости у больных с шоком [14];

2) путем нейтрализации провоспалительных медиаторов, в частности α -ФНО и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Известно, что избыточно высокие концентрации α -ФНО являются причиной развития как системного воспаления, так и гиперкоагуляции. А повышенный уровень ИЛ-6 ассоциируется с высоким риском летального исхода [2]. В связи с этим представляет интерес препарат *афелимомаб*, представляющий собой фрагмент антител к α -ФНО, применение которого при сепсисе сопровождалось снижением уровня ИЛ-6 и летальности [29].

Заключение. Несмотря на современные методы лечения неонатального сепсиса, летальность от него остается все еще высокой. Исход заболевания определяется многими факторами, важнейшими среди которых являются: своевременная диагностика НС и раннее начало терапии (как этиотропной, так и патогенетической). Поэтому перспективы снижения летальности при НС связаны, прежде всего, с его ранней диагностикой, а также проведением терапии, основанной на принципах доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов, В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции / В.Б. Белобородов // Вестник интенсивной терапии. — 2010. — № 4. — С.3—8.
2. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С.10—17.
3. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии пентаглобином / М.В. Дегтярева, Т.В. Бирюкова, Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 87, № 1. — С.32—40.
4. Мальцева, Л.А. Сепсис / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 169 с.
5. Оценка клинической эффективности ронколейкина у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией / Н.В. Ашиткова, И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярева, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — № 3 (5). — С.9.
6. Педиатрия: учебник для мед. вузов / под ред. Н.П. Шабалова. — 4-е изд., испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 911 с.
7. Рооз, Р. Неонатология: практические рекомендации / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте; пер. с нем. С.Н. Коваль [и др.]; ред. пер.: Р. Вауэр, Г.А. Шишко. — М.: Медицинская литература, 2011. — 568 с.
8. Савельев, В.С. Сепсис в начале XXI века / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. — М.: Литтерра, 2006. — 176 с.
9. Самсыгина, Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С.32—38.
10. Самсыгина, Г.А. Современные подходы к лечению сепсиса новорожденных / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С.109—115.
11. Шабалов, Н.П. Неонатальный сепсис: клиника, диагностика и лечение / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Академический медицинский журнал. — 2001. — Т. 1, № 3. — С.81—88.
12. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций / Н.В. Ашиткова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 3. — С.80—86.
13. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor with neonatal sepsis and neutropenia / K. Bilgin, A. Yaramis, K. Haspolat [et al.] // Pediatrics. — 2001. — № 107. — P.37—41.
14. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis / T.W. Rice, A.P. Wheeler, G.R. Bernard, [et al.] // Critical Care Medicine. — 2010. — № 38(8). — P.1685—1694.
15. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? / B.P. Markovitz, D.M. Goodman, R.S. Watson [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. — 2005. — № 6 (3). — P.270—274.
16. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis / A.C. Franco, A.C. Torrico, F.T. Moreira [et al.] // J. Pediatr. (Rio J.). — 2010. — № 88 (5). — P.377—383.
17. Admission cortisol and adrenocorticotrophichormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? / F.A. Riordan, A.P. Thomson, J.M. Ratcliffe [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — № 27. — P.2257—2261.
18. Bernard, A.M. The Immune Response: Targets for the Treatment of Severe Sepsis / A.M. Bernard, G.R. Bernard // International Journal of Inflammation. — 2012. — P.9. —URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/697592>
19. Annane, D. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review / D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert [et al.] // Journal of the American Medical Association. — 2009. — № 301 (22). — P.2362—2375.
20. Annane, D. Septic shock / D. Annane, E. Bellissant, J.M. Cavallion // Lancet. — 2005. — № 365. — P.63—78.
21. Camacho-Gonzalez, A. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis / A. Camacho-Gonzalez, P.W. Spearman, B.J. Stoll // Pediatr. Clin. North Am. — 2013. — № 60(2). — P.367—389.
22. Carcillo, J.A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock / J.A. Carcillo, A.L. Davis, A. Zaritsky // JAMA. — 1991. — № 266. — P.1242—1245.
23. Carr, R. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections / R. Carr, N. Modi, C. Dore // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — Vol. 3. — CD003066.
24. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta — analysis of the literature / L. Cronin, D.J. Cook, J. Carlet [et al.] // Critical Care Medicine. — 1995. — № 23 (8). — P.1430—1439.
25. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36. — P.296—327.
26. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomized controlled trial / S. Nadel, B. Goldstein, M.D. Williams [et al.] // Lancet. — 2007. — № 369. — P.836—843.
27. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — № 345. — P.1368—1377.
28. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebocontrolled, double-blind trial / R. Lauterbach, D. Pawlik, D. Kowalczyk [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — № 27. — P.807—814.

29. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels / E.A. Panacek, J.C. Marshall, T.E. Albertson [et al.] // *Crit. Care Medicine*. — 2004. — № 32 (11). — P.2173—2182.
30. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? / B. Muller-Pebody, A.P. Johnson, P.T. Heath [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96(1). — P.4—8.
31. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2001. — № 29 (7). — P.1303—1310.
32. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis / L. Bo, F. Wang, J. Zhu, J. Li, X. Deng // *Critical Care*. — 2011. — № 15 (1) — P.58.
33. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock / G. Ceneviva, J.A. Paschall, F. Maffei [et al.] // *Pediatrics*. — 1998. — № 102 (2). — P.19.
34. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England journal of medicine*. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
35. *Kylat, R.I.* Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates / R.I. Kylat, A. Ohlsson // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — № 4. — CD005385.
36. *La Gamma, E.F.* What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors in the neonatal intensive care unit? / E.F. La Gamma, M.H. De Castro // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2002. — № 91. — P.109—116.
37. *Laupland, K.B.* Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis / K.B. Laupland, A.W. Kirkpatrick, A. Delaney // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35 (12) — P.2686—2692.
38. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease / E.D. De Kleijn, K.F. Joosten, B. Van Rijn [et al.] // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2002. — № 21. — P.330—336.
39. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / R.A. Polin and the committee on fetus and newborn // *Pediatrics*. — 2012. — № 129. — P.1006.
40. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis / A.F. Turgeon, B. Hutton, D.A. Fergusson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — № 146 (3). — P.193—203.
41. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey / I.R. Makhoul, P. Sujov, T. Smolkin [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — № 40 (2). — P.218—224.
42. *Schefold, J.C.* Immunostimulation using granulocyte- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis and septic shock / J.C. Schefold // *Critical Care*. — 2011. — № 15 (2). — P.136.
43. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans / R.S. Hotchkiss, K.W. Tinsley, P.E. Swanson [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — № 166. — P.6952—6963.
44. *Sivanandan, S.* Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis / S. Sivanandan, A.S. Soraisham, K. Swarnam // *International Journal of Pediatrics*. — 2011. — Article ID 712150.
45. *Smith, P.B.* Choosing the right empirical antibiotics for neonates / P.B. Smith, D.K. Benjamin // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96 (1). — P.2—3.
46. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, № 3. — P.858—871.
47. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2013. — № 41 (2). — P.580—637.
48. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States / R.S. Watson, J.A. Carcillo, W.T. Linde-Zwirble [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — № 167. — P.695.
49. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin / P. Brocklehurst, B. Farrell, A. King [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — № 365 (13). — P.1201—1211.
50. Use of polyclonal immunoglobulin's as adjunctive therapy for sepsis or septic shock / K.G. Kreymann, G. de Heer, A. Nierhaus, S. Kluge // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35. — P.2677—2685.

REFERENCES

1. *Beloborodov, V.B.* Immunopatologiya tyazhlogo sepsisa i vozmozhnosti ee korrkicii / V.B. Beloborodov // *Vestnik intensivnoi terapii*. — 2010. — № 4. — S.3—8.
2. *Zheleznikova, G.F.* Citokiny kak prediktory techeniya i ishoda infekcii / G.F. Zheleznikova // *Citokiny i vospalenie*. — 2009. — T. 8, № 1. — S.10—17.
3. Kliniko-laboratornye osobennosti rannego neonatal'nogo sepsisa u detei razlichnogo gestacionnogo vozrasta i oценка effektivnosti immunozamestitel'noi terapii pentaglobinom / M.V. Degtyareva, T.V. Biryukova, N.N. Volodin [i dr.] // *Pediatriya*. — 2007. — T. 87, № 1. — S.32—40.
4. *Mal'ceva, L.A.* Sepsis / L.A. Mal'ceva, L.V. Usenko, N.F. Mosenkev. — M.: MEDpress-inform, 2005. — 169 s.
5. Ocenka klinicheskoi effektivnosti ronkoleikina u novorozhdennyh detei s oslozhnennym techeniem neonatal'nogo perioda i absolyutnoi limfopeniei / N.V. Ashitkova, I.G. Soldatova, M.V. Degtyareva, N.N. Volodin // *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. — 2008. — № 3 (5). — S.9.
6. *Pediatriya: uchebnyk dlya med. vuzov / pod red. N.P. Shabalova*. — 4-e izd., ispr. i dop. — SPb.: SpecLit, 2007. — 911 s.
7. *Roos, R.* Neonatologiya: prakticheskie rekomendacii / R. Roos, O. Gencel'-Borovicheni, G. Prokittie; per. s nem. S.N. Koval' [i dr.]; red. per.: R. Vauer, G.A. Shishko. — M.: Medicinskaya literatura, 2011. — 568 s.
8. *Savel'ev, V.S.* Sepsis v nachale XXI veka / V.S. Savel'ev, B.R. Gelfand. — M.: Litterra, 2006. — 176 s.
9. *Samsygina, G.A.* O predraspolagayuschih faktorah i faktorah riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennyh podhodah ego lecheniya / G.A. Samsygina // *Pediatriya*. — 2012. — T. 91, № 3. — S.32—38.
10. *Samsygina, G.A.* Sovremennye podhody k lecheniyu sepsisa novorozhdennyh / G.A. Samsygina // *Pediatriya*. — 2010. — T. 89, № 1. — S.109—115.
11. *Shabalov, N.P.* Neonatal'nyi sepsis: klinika, diagnostika i lechenie / N.P. SHabalov, D.O. Ivanov // *Akademicheskii medicinskii zhurnal*. — 2001. — T. 1, № 3. — S.81—88.
12. Effektivnost' preparata rekombinantnogo interleikina-2 cheloveka v terapii neonatal'nogo sepsisa i tyazhelyh neonatal'nyh infekcii / N.V. Ashitkova, N.N. Volodin, M.V. Degtyareva [i dr.] // *Pediatriya*. — 2009. — T. 87, № 3. — C.80—86.
13. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor with neonatal sepsis and neutropenia / K. Bilgin, A. Yaramis, K. Haspolat [et al.] // *Pediatrics*. — 2001. — № 107. — P.37—41.
14. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis / T.W. Rice, A.P. Wheeler, G.R. Bernard, [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 2010. — № 38(8). — P.1685—1694.
15. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? / B.P. Markovitz, D.M. Goodman, R.S. Watson [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — № 6 (3). — P.270—274.
16. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis / A.C. Franco, A.C. Torrico, F.T. Moreira [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2010. — № 88 (5). — P.377—383.
17. Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal

- insufficiency? / F.A. Riordan, A.P. Thomson, J.M. Ratcliffe [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1999. — № 27. — P.2257—2261.
18. *Bernard, A.M.* The Immune Response: Targets for the Treatment of Severe Sepsis / A.M. Bernard, G.R. Bernard // *International Journal of Inflammation.* — 2012. — P.9. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/697592>
 19. *Anname, D.* Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review / D. Anname, E. Bellissant, P.E. Bollaert [et al.] // *Journal of the American Medical Association.* — 2009. — № 301 (22). — P.2362—2375.
 20. *Anname, D.* Septic shock / D. Anname, E. Bellissant, J.M. Cavillon // *Lancet.* — 2005. — № 365. — P.63—78.
 21. *Camacho-Gonzalez, A.* Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis / A. Camacho-Gonzalez, P.W. Spearman, B.J. Stoll // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2013. — № 60(2). — P.367—389.
 22. *Carcillo, J.A.* Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock / J.A. Carcillo, A.L. Davis, A. Zaritsky // *JAMA.* — 1991. — № 266. — P.1242—1245.
 23. *Carr, R.* G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections / R. Carr, N. Modi, C. Dore // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 3. — CD003066.
 24. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta — analysis of the literature / L. Cronin, D.J. Cook, J. Carlet [et al.] // *Critical Care Medicine.* — 1995. — № 23 (8). — P.1430—1439.
 25. *Dellinger, R.P.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P.296—327.
 26. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomized controlled trial / S. Nadel, B. Goldstein, M.D. Williams [et al.] // *Lancet.* — 2007. — № 369. — P.836—843.
 27. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P.1368—1377.
 28. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebocontrolled, double-blind trial / R. Lauterbach, D. Pawlik, D. Kowalczyk [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1999. — № 27. — P.807—814.
 29. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels / E.A. Panacek, J.C. Marshall, T.E. Albertson [et al.] // *Crit. Care Medicine.* — 2004. — № 32 (11). — P.2173—2182.
 30. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? / B. Muller-Pebody, A.P. Johnson, P.T. Heath [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96(1). — P.4—8.
 31. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2001. — № 29 (7). — P.1303—1310.
 32. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis / L. Bo, F. Wang, J. Zhu, J. Li, X. Deng // *Critical Care.* — 2011. — № 15 (1) — P.58.
 33. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock / G. Ceneviva, J.A. Paschall, F. Maffei [et al.] // *Pediatrics.* — 1998. — № 102 (2). — P.19.
 34. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England journal of medicine.* — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
 35. *Kylat, R.I.* Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates / R.I. Kylat, A. Ohlsson // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — № 4. — CD005385.
 36. *La Gamma, E.F.* What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colonystimulating factors in the neonatal intensive care unit? / E.F. La Gamma, M.H. De Castro // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2002. — № 91. — P.109—116.
 37. *Laupland, K.B.* Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis / K.B. Laupland, A.W. Kirkpatrick, A. Delaney // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35 (12) — P.2686—2692.
 38. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease / E.D. De Kleijn, K.F. Joosten, B. Van Rijn [et al.] // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2002. — № 21. — P.330—336.
 39. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / R.A. Polin and the committee on fetus and newborn // *Pediatrics.* — 2012. — № 129. — P.1006.
 40. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis / A.F. Turgeon, B. Hutton, D.A. Fergusson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — № 146 (3). — P.193—203.
 41. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey / I.R. Makhoul, P. Sujov, T. Smolkin [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — № 40 (2). — P.218—224.
 42. *Schefold, J.C.* Immunostimulation using granulocyte- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis and septic shock / J.C. Schefold // *Critical Care.* — 2011. — № 15 (2). — P.136.
 43. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans / R.S. Hotchkiss, K.W. Tinsley, P.E. Swanson [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — № 166. — P.6952—6963.
 44. *Sivanandan, S.* Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis / S. Sivanandan, A.S. Soraisham, K. Swarnam // *International Journal of Pediatrics.* — 2011. — Article ID 712150.
 45. *Smith, P.B.* Choosing the right empirical antibiotics for neonates / P.B. Smith, D.K. Benjamin // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96 (1). — P.2—3.
 46. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, № 3. — P.858—871.
 47. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2013. — № 41 (2). — P.580—637.
 48. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States / R.S. Watson, J.A. Carcillo, W.T. Linde-Zwirble [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — № 167. — P.695.
 49. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin / P. Brocklehurst, B. Farrell, A. King [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — № 365 (13). — P.1201—1211.
 50. Use of polyclonal immunoglobulin's as adjunctive therapy for sepsis or septic shock / K.G. Kreymann, G. de Heer, A. Nierhaus, S. Kluge // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35. — P.2677—2685.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

ИЛЬНУР ИЛГИЗОВИЧ ЗАКИРОВ, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, зав. пульмонологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, тел. (843) 562-52-66, e-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru

АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843)562-52-66, e-mail: safina_asia@mail.ru

Реферат. В статье изложены клинические аспекты тромбоцитопении у новорожденных детей. Представлены схемы диагностического поиска причин снижения тромбоцитов в крови. Рассмотрены наиболее частые нозологические формы тромбоцитопении в периоде новорожденности и подходы терапевтической тактики.

Ключевые слова: новорожденные дети, тромбоцитопения.

NEONATAL THROMBOCYTOPENIA

ILNUR I. ZAKIROV, ASIA I. SAFINA

Abstract. The article describes the clinical aspects of thrombocytopenia in neonates. The scheme of diagnostic search reasons for the decline of platelets in the blood. Considered the most frequent nosologic forms of thrombocytopenia in the neonatal period and therapeutic approaches tactics.

Key words: newborns, thrombocytopenia.

Определение. Тромбоцитопения объединяет различные нозологические формы и синдромы, при которых наблюдается снижение количества тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ и/или развивается геморрагический синдром [1]. В неонатальном периоде «нормативные» показатели тромбоцитов не отличаются от детей других возрастных групп, хотя на момент рождения младенцы часто демонстрируют «нормально» низкий уровень тромбоцитов — $100\text{—}200 \times 10^9/\text{л}$, с последующим снижением на 4—5-й день жизни до $50\text{—}100 \times 10^9/\text{л}$ и с восстановлением уровня тромбоцитов на 7—10-й день. Естественно, «нормально» низкий уровень кровяных пластинок часто встречается у недоношенных детей, так как в данной группе пациентов нередко регистрируются негативные факторы, ухудшающие созревание тромбоцитов. Однако риск возникновения кровотечения у клинически стабильного недоношенного ребенка минимален, если число тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ [7].

В периоде новорожденности тромбоцитопения регистрируется у 1—5% детей, но клинически тяжелые формы со снижением количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ встречаются только у 0,1—0,5% детей, и у половины из них развивается геморрагический синдром [5, 6].

Алгоритм диагностического поиска в случае выявления тромбоцитопении у новорожденного предусматривает:

1. Анамнестические данные. У матери — наличие аутоиммунной тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, синдром Эванса и др.), аномалий плаценты (хориоангиоматоз, отслойка,

тромбоз), применение лекарственных препаратов. У новорожденного ребенка — отягощенный преморбидный фон (внутриутробная гипоксия плода, недоношенность, задержка внутриутробного развития, переносимость и т.д.); наличие основного заболевания (внутриутробная инфекция, иммунодефицитное состояние, гигантская гемангиома и т.д.).

2. Клинические данные. Геморрагический синдром в первые дни жизни ребенка в виде кожных проявлений (петехии, экхимозы), кровоточивости слизистых оболочек. Геморрагические проявления возникают спонтанно, характеризуются несимметричностью, полиморфностью и полихромностью. При транссиммунной форме геморрагический синдром постепенно идет на спад, так как поступление антитромбоцитарных антител к ребенку от матери прекращается и разрушения тромбоцитов не происходит. При вторичных тромбоцитопениях эти явления развиваются на фоне основного заболевания. Следует помнить, что характер и выраженность геморрагического синдрома у новорожденных при внутриутробных инфекциях зависит не только от возбудителя, но и от гестационного возраста, в котором плод подвергся действию инфекционного агента. Характерным признаком синдрома Казабаха—Мерритта у новорожденных детей является истинная мелена. При синдроме Вискотта—Олдрича присоединяются повторные гнойные инфекции (гнойные отиты), экзема, спленомегалия.

3. Тромбоцитопения. О наличии тромбоцитопении свидетельствует число тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$, увеличение продолжительности кровотечения, снижение ретракции кровяного сгустка менее 60%, гиперплазия мегакариоцитарного ростка

(более 54—114 в 1 мкл) в костном мозге, снижение адгезии, нарушение агрегации к АДФ, тромбину, коллагену, отсутствие отклонений в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза.

4. Другие лабораторные проявления:

- наличие высоких титров специфических IgG, IgM и положительной ДНК-полимеразной цепной реакции при TORCH-инфекциях;

- обнаружение антитромбоцитарных антител (при иммунных формах): 1) выявление материнских антител к тромбоцитам ребенка, большое количество IgG на поверхности тромбоцитов матери (аутоиммунная тромбоцитопения); 2) наличие антитромбоцитарных антител в сыворотке крови матери при нормальном количестве IgG на ее тромбоцитах, агглютинация тромбоцитов ребенка сывороткой крови матери (аллоиммунная тромбоцитопения);

- лимфопения, снижение уровня IgM, повышение IgA и IgE, нормальный или повышенный уровень IgG, нарушение агрегации тромбоцитов (при синдроме Вискотта—Олдрича);

- снижение уровней V, VIII коагуляционных факторов и фибриногена, анемия (при синдроме Казабаха—Мерритта).

5. Изменения в миелограмме. Увеличение количества бластных клеток (более 30%), угнетение мегакариоцитарного и эритроцитарного ростков (при гемобластозе); панцитопения, отсутствие ретикулоцитов, ускорение СОЭ, тотальная аплазия костного мозга (апластическая анемия) [2].

Причины снижения тромбоцитов в крови у новорожденных детей весьма вариабельны [8]. Это могут быть иммунопатологические процессы, вызывающие первичные тромбоцитопении, и вторичные (симптоматические) тромбоцитопении, возникающие на фоне различных заболеваний. В табл. 1 представлена классификация тромбоцитопении по времени начала клинических проявлений в перинатальном периоде [16].

Аллоиммунная тромбоцитопения (АТП). Причиной АТП является несовместимость антигенной струк-

туры тромбоцитов матери и плода. По современным представлениям наиболее распространенными тромбоцитарными антигенами, обнаруживаемые у пациентов с АТП, являются НРА-1а и НРА-5b (Human Platelet Antigen — антиген тромбоцитов человека), которые регистрируются в около 80—90% случаев. К примеру, антиген НРА-1а был зарегистрирован у 98% женщин США, что позволяет примерно просчитать количество детей, относящихся к группе риска по развитию АТП. В действительности частота возникновения АТП во время беременности значительно ниже и составляет 1 на 1500—2000 случаев [13].

При АТП материнские антитела против тромбоцитов плода могут циркулировать с 17-й нед беременности, на 20-й нед беременности возможно развитие тромбоцитопении. Во время первой беременности геморрагический синдром, как правило, диагностируется после рождения ребенка в виде петехии, экхимозов, кровоточивости слизистых оболочек и внутричерепных кровоизлияний [8]. Частота возникновения внутричерепных осложнений составляет 10—30%, и примерно половина из них возникает еще внутриутробно. В данной группе новорожденных детей частота летальных исходов достигает 10%, неврологических осложнений — 25% [12].

В ходе последующих беременностей плод также подвержен риску развития заболевания в аналогичной или более тяжелой форме, если тромбоциты содержат целевой антиген. Реакция кроветворной системы плода на АТП бывает разной и может включать в себя компенсаторный экстрамедуллярный гемопоэз. В редких случаях развивается водянка плода. Также может появиться анемия плода без конфликта по резус-фактору или АВО-системе [4].

Диагностический поиск при АТП включает:

1. При сборе анамнеза обращают внимание на повторные выкидыши, мертворождения, геморрагический синдром у старших детей в раннем неонатальном периоде.

2. Объективный осмотр — дородовые или послеродовые внутричерепные кровоизлияния, мелена, ле-

Таблица 1

Классификация тромбоцитопении у новорожденных по времени возникновения (Roberts, Murray, 2003)

Время возникновения тромбоцитопении	Наиболее частые причины	Более редкие причины
Внутриутробный период	1. Аллоиммунная тромбоцитопения. 2. Внутриутробная инфекция (токсоплазмоз, краснуха, ЦМВИ). 3. Хромосомные болезни (например, трисомии 18, 13, 21, или триплоидии). 4. Аутоиммунная тромбоцитопения (ИТП, СКВ)	1. Тяжелый резус-конфликт. 2. Врожденные заболевания: синдром Вискотта—Олдрича
Раннее проявление тромбоцитопении (<72 ч)	1. Плацентарная недостаточность (например, ЗВУР, сахарный диабет). 2. Асфиксия во время родов. 3. Аллоиммунная тромбоцитопения. 4. Аутоиммунная тромбоцитопения	1. Врожденная инфекция (ЦМВ, токсоплазма, краснуха). 2. Тромбоз (например, аорты, почечной вены). 3. Врожденный лейкоз. 4. Синдром Казабаха—Мерритта. 5. Нарушение обмена веществ (например, пропионовая и метилмалоновая ацидемия). 6. Врожденные заболевания (TAR-синдром)
Позднее проявление тромбоцитопении (>72 ч)	1. Сепсис новорожденных. 2. Некротизирующий энтероколит	1. Врожденная инфекция (например, ЦМВ, токсоплазма, краснуха). 2. Аутоиммунная тромбоцитопения. 3. Синдром Казабаха—Мерритта. 4. Нарушение обмена веществ (например, пропионовой и метилмалоновая ацидемия). 5. Врожденные заболевания (TAR-синдром, анемия Фанкони)

гочное или пупочное кровотечение, гематомы в местах инъекций и т.д. Типична умеренная спленомегалия.

3. Низкие показатели тромбоцитов в момент рождения ребенка с последующим снижением в течение нескольких первых часов и дней после рождения.

4. Тромбоциты у матери остаются в пределах нормы. Через 2—3 нед после того, как антитела выводятся из организма, концентрация тромбоцитов начинают возрастать, с полной нормализацией к 4—12-й нед жизни.

5. Возможно удлинение времени кровотечения. Показатели протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не изменены.

6. Диагноз подтверждается постановкой реакции тромбоагломинации тромбоцитов ребенка в сыворотке крови матери [3].

Терапевтическая тактика:

1. В первые 2—3 нед жизни ребенка кормить до-норским молоком или молочными смесями.

2. Показаниями для назначения медикаментозной терапии является снижение тромбоцитов менее чем на $20 \times 10^9/\text{л}$, или наличие кровотечения. В остальных случаях применяют выжидательную тактику, поскольку заболевание заканчивается спонтанным выздоровлением через 3—4 мес.

3. Если число тромбоцитов младенца находится $< 30 \times 10^9/\text{л}$, а количество материнских тромбоцитов в пределах нормы, то методом выбора является срочное переливание отмытых (без аллоантител) тромбоцитов матери из расчета 10 мл/кг. В качестве альтернативного выбора тромбоцитарной массы могут быть отмытые тромбоциты антигена НРА-1а негативного донора, но при индивидуальном подборе по антигенной совместимости [4] (табл. 2).

Таблица 2

Показания для переливания тромбоцитарной массы у новорожденных детей

Количество тромбоцитов в крови у новорожденного ребенка $\times 10^9/\text{л}$	Терапевтическая тактика
Менее 30	Переливать тромбоцитарную массу
30—49	Переливать, если есть кровотечения у детей: 1) рожденных с ЭНМТ (< 1000 г) и в возрасте < 7 дней; 2) клинически нестабильных (например, колебания АД); 3) в анамнезе имели кровотечения (например, ВЖК 3—4-й степени, легочное кровотечение); 4) имеют текущие незначительные кровотечения; 5) с сочетанием тромбоцитопении и коагулопатии; 6) требующих хирургического вмешательства или обменного переливания крови
50—99	Переливать при кровотечении
Более 99	Не переливать

4. Если антиген-отрицательные тромбоциты отсутствуют, используется внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) из расчета 0,8 г/кг в сут ежедневно в течение 5 сут или 1 г/кг в сут 1 раз в двое суток, 2—3 внутривенных вливаний.

5. Возможно использование системных кортикостероидов: преднизолон 1—2 мг/кг/сут в течение 3—5 дней [14].

При организации профилактики АТП необходимо помнить:

1. Риск последующей беременности с развитием АТП составляет 100%, если отец является гомозиготным по реагирующим антигенам, и 50%, если он гетерозиготен по данным антигенам.

2. Наличие или отсутствие тяжелой формы тромбоцитопении и внутричерепного кровотечения у первого ребенка оказывает влияние и на результат последующих беременностей. Во время последующей беременности генотип плода можно также определить с использованием околоплодной жидкости или крови матери уже на 18-й нед беременности.

3. Дородовая терапия при последующих беременностях включает внутривитробное переливание тромбоцитов, использование ВВИГ и стероидов [4].

Иммунная тромбоцитопения. Аутоантитела к тромбоцитам, которые вступают в реакцию с собственными тромбоцитами пациента, а также и с тромбоцитами донора или плода, являются еще одной серьезной причиной возникновения доброкачественной тромбоцитопении у плода и новорожденного ребенка.

Трансиммунные тромбоцитопении (ТТП) встречаются у новорожденных от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой (АТП), системной красной волчанкой (СКВ), лимфопролиферативными расстройствами, болезнью Грейвса. Материнские антитела при этих заболеваниях направлены против собственных антигенных структур тромбоцитов — гликопротеинов IIb/IIIa или Ib/IX. В основе неонатальной тромбоцитопении лежит трансплацентарный переход материнских антитромбоцитарных антител к плоду. Риск возникновения трансиммунной неонатальной тромбоцитопении может достигать 35—75%. Нет четкой корреляции между тяжестью течения иммунной тромбоцитопении матери и степенью выраженности заболевания у новорожденного ребенка. Однако при выраженных клинических проявлениях АТП у матери риск развития ТТП у ребенка возрастает [10].

Клинические варианты течения ТТП в неонатальном периоде:

1. Бессимптомный — наличие только тромбоцитопении, повышение уровня тромбоцитов без лечения к 3-й нед жизни.

2. Ранняя манифестация геморрагического синдрома. Появление с первых суток жизни распространяющихся петехиальных элементов на коже, реже могут быть легочные, кишечные, почечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния. Пурпура у детей может высыпать на коже через несколько часов после рождения, но чаще через 2—3 дня. Чем позднее после рождения появилась кровоточивость, тем легче протекает болезнь. Длительность тромбоцитопении — около 1,5—2 мес, но с двухнедельного возраста тяжесть геморрагического синдрома резко ослабевает.

3. Поздняя манифестация заболевания в виде кожных геморрагий развиваются параллельно снижению тромбоцитов. Протекает легко, но характерно длительное волнообразное течение до 2—3-месячного возраста с рецидивами геморрагических высыпаний [10].

Диагностические критерии ТТП:

1. Сбор анамнеза: мать страдает АТП или СКВ, или медикаментозной аллергией.

2. Клинические данные: кожный геморрагический синдром в первые минуты, часы жизни, чаще через 2—3 дня. Внутрочерепные кровоизлияния, легочные, кишечные кровотечения наблюдаются крайне редко; чем позднее после рождения появляется кровоточивость, тем легче протекает болезнь.

3. Выраженная тромбоцитопения, достигающая низких цифр после рождения; держится до 1,5—2 мес.

4. Костно-мозговая пункция: число мегакариоцитов нормальное.

5. Иммунологические данные: обнаруживаются антитромбоцитарные антитела и IgG на поверхности тромбоцитов у матери.

Терапевтическая тактика:

1. Кормить донорским молоком или молочными смесями.

2. Медикаментозная терапия показана только при выраженном геморрагическом синдроме. Применяют иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (0,8 г/кг 1—3 раза) или преднизолон из расчета 1—2 мг/кг/сут. В тяжелых случаях схема лечения полностью совпадает с таковой при аллоиммунной тромбоцитопении новорожденного [4].

Профилактика:

1. Мать с наличием тромбоцитопении или предыдущим диагнозом ИТП должна пройти обследование на наличие антител к тромбоцитам в сыворотке крови. Отсутствие антител в организме беременной женщины обычно говорит о наличии тромбоцитопении, вызванной другими факторами, и позволяет высказать предположение о том, что плод или новорожденный не находится в группе риска.

2. В то же время мать с наличием тяжелой формы тромбоцитопении и петехиями или другими признаками кровотечений, вызванных антителами, должна пройти такое же лечение, как и не беременная женщина с ИТП.

Гестоз у матери. Тяжелый гестоз матери может привести к развитию внутриутробной тромбоцитопении, и величина снижения тромбоцитов обычно коррелирует с тяжестью токсикоза. Среди новорожденных данная форма тромбоцитопении регистрируется у 1% детей, с увеличением частоты среди недоношенных детей. Количество тромбоцитов может снижаться к 4-му дню жизни до $50 \times 10^9/\text{л}$, с восстановлением до нормального уровня к 7—10-м сут жизни. Механизм неонатальной тромбоцитопении, связанной с тяжелым поздним токсикозом, не ясен, хотя в последнее время данные указывают на возможное нарушение созревания клеток-предшественников мегакариоцитопоэза [8].

Инфекционный процесс. При любых видах тромбоцитопении у новорожденных детей со снижением количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ необходимо исключать инфекционный процесс. При бактериальном сепсисе снижение тромбоцитов происходит за счет развития синдрома внутрисосудистого свертывания (ДВС); повреждения эндотелия сосудов с последующей агрегацией тромбоцитов и уменьшением трофической функции интимы сосудов; иммунного повреждения кровяных клеток; активации агрегации путем бактериального повреждения мембран тромбоцитов; кроме того, многие микроорганизмы способны прямо или опосредовано подавить активность костного мозга.

В перинатальном периоде вирусные инфекции могут приводить к тяжелой тромбоцитопении в результате повреждения сialовых кислот мембран тромбоцитов вирусной нейраминидазой, активацией внутрисосудистого свертывания, снижением продукции мегакариоцитов в костном мозге и вследствие спленомегалии [7, 8]. Тромбоцитопения иногда является начальным проявлением ВИЧ-инфекции, но это обычно происходит через несколько месяцев после рождения, и только в редких случаях — в неонатальном периоде.

Терапия тромбоцитопении при инфекционных заболеваниях

Специального лечения обычно не требуется. Необходимо адекватная терапия основного заболевания. При тяжелых кровотечениях и уровня тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ показана заместительная терапия тромбоцитарной массы (10—30 мл/кг).

Хромосомные расстройства, такие как трисомия по 13-й, 18-й или 21-й хромосомам и синдром Шерешевского—Тернера проявляются неонатальной тромбоцитопенией. Эти нарушения признаны индивидуальными клиническими особенностями.

Синдром Казабаха—Мерритта — врожденный синдром, включающий ангиому смешанного типа и нарушение свертывания крови. Ангиома глубоко залегающая, больших размеров, может сопровождаться ассоциацией мелких более поверхностных ангиом. Локализация: грудь, шея, проксимальные отделы конечностей, голова. Синдром Казабаха—Мерритта описан у детей с множественными мелкими ангиомами, а также с висцеральными и ретроперитонеальными ангиомами в сочетании с ангиомой кожи. Ангиоматозные поражения обычно присутствуют с рождения. Нарушение коагуляции крови выявляется в течение первых недель жизни ребенка или с рождения. Нарушение свертываемости крови проявляется кровотечениями как в полость кавернозных ангиом, так и в окружающие зоны в виде экхимозов и петехий. В результате быстрого увеличения размеров ангиомы может привести к сдавлению соседних органов и летальному исходу. Геморрагии при синдроме Казабаха—Мерритта являются следствием тромбоцитарной секвестрации и обеднения свертывающими факторами сосудистых структур ангиом [1].

Лекарственная тромбоцитопения. Многие лекарственные препараты способны вызвать нарушения в системе гемостаза. Гематологические нарушения, включая нейтропению, анемию, тромбоцитопению, развитие тромбозов и коагулопатии. Клиницисту не всегда удается провести дифференциальную диагностику причин гематологических расстройств. Учитывая широкое разнообразие вызываемых лекарствами побочных эффектов, врачи в дифференциальном плане всегда должны рассматривать применяемые лекарственные средства как потенциальные этиологические факторы гематологической дисфункции. Ниже представлен список некоторых лекарственных препаратов, способных вызвать тромбоцитопению: аллопуринол, аминоглутетимид, амфотерицин, антибиотиков группы В-лактамов, вальпроевая кислота, ванкомицин, ганцикловир, гепарин, гепарины низкомолекулярные, гидроксихлорохин, гидрхлоротиазид, дезипрамин, диазепам, дигитоксин, дизопирамид, изониазид, имипенем-циластатин, интерферон, карбамазепин, пенициллин, прокаинамид, рифабутин, сульфаниламиды, тиклопидин, триметоприм, фенитоин,

фенотиазины, флуконазол, фуросемид, хлоротиазид, циметидин [2].

Недостаточная продукция тромбоцитов — а(гипо)мегакариоцитозы. Среди них выделяют «чистые» или собственно амегакариоцитарные тромбоцитопении, не сочетающиеся с другими видами патологии; гипомегакариоцитозы, сочетающиеся с синдромом отсутствия лучевой кости (TAR-синдром) и другими костными и органическими дефектами и дисплазиями; панцитопении (типа синдрома Фанкони и др.), при которых а(гипо)мегакариоцитоз сочетается с аплазией других ростков кроветворения, а в ряде форм — с различными нарушениями пигментации и врожденными аномалиями скелета, глаз, ушей, сердца [2]. К этой же группе могут быть отнесены и формы, связанные с инфильтрацией костного мозга, путем замещения его опухолевой тканью при врожденных гемобластозах, ретикулоэндотелиозах, мукополисахаридозах и врожденной гранулематозной болезни; врожденная костно-мозговая дисфункция при синдромах Дауна и Вискотта—Олдрича.

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (САМТ) — тромбоцитопения у детей вследствие амегакариоцитоза. Этиология заболевания точно не установлена, наследуется по аутосомно-рецессивному признаку, с нарушением эмбриогенеза на 7—9-й нед гестации. Геморрагический синдром проявляется обычно в первые дни жизни ребенка и характеризуется кровоточивостью микроциркуляторного типа. При анализе крови определяются выраженная тромбоцитопения, часто анемия, нарушение агрегационной функции тромбоцитов. Костно-мозговая пункция выявляет гипоплазию или аплазию мегакариоцитарного аппарата. Прогноз заболевания неблагоприятный. Чаще всего причиной смерти бывает кровоизлияние в головной мозг.

САМТ подразделяется на:

- тип I характеризуется ранним началом заболевания с тяжелой панцитопенией, в том числе и тромбоцитопенией, снижением активности костного мозга;
- тип II протекает более мягко и характеризуется скоротечным увеличением числа тромбоцитов почти до нормальных значений в течение первого года жизни,

снижение мегакариоцитов в костном мозге проявляется в возрасте 3 лет и позже [12].

Тромбоцитопения с отсутствием радиальной кости (TAR-синдром) является редким аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием. Частота заболевания не превышает 1 на 100 000 новорожденных. Клиническая картина характеризуется тромбоцитопенией и агенезией радиальных костей. Отсутствие лучевых костей сопровождается наличием большого пальца, что отличает TAR-синдром от других синдромов, проявляющихся отсутствием лучевых костей (синдром Холта—Орама, анемия Фанкони, синдром Робертса). К внескелетным проявлениям относятся врожденные пороки развития сердца (дефект межпредсердной перегородки, или аномалия Фалло) и мочеполовой системы.

Все дети с TAR-синдромом рождаются с низким количеством тромбоцитов, что приводит к типичному геморрагическому синдрому по «синячковому» типу. Наиболее распространенными формами являются кровотечения из носа, ротовой полости, легочные и желудочно-кишечные кровотечения. Наиболее тяжелые кровотечения на первом году жизни. К концу первого года жизни количество тромбоцитов увеличивается, риск развития геморрагического синдрома уменьшается [11].

Анемия Фанкони (АФ) является генетической формой апластической анемии с различными врожденными аномалиями развития. Тромбоцитопения является частым гематологическим проявлением в периоде новорожденности, как правило, без развития клинических проявлений. Характерна пренатальная гипотрофия (масса при рождении ниже 2500 г). У всех больных анемией Фанкони имеются врожденные аномалии развития: аплазия и гипоплазия большого пальца на руках, полидактилия, микроцефалия, микроофтальмия, страбизм, гипоспадия, крипторхизм, врожденные пороки сердца. Отмечается бронзово-коричневая пигментация кожи. В периферической крови — панцитопения, нормохромная анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоциты не выше 2—3%. Стойкая лейкопения. Тромбоцитопения достигает до

Таблица 3

Диагностика причин снижения тромбоцитов у новорожденных детей

Группа новорожденных детей	Нозологические формы, протекающие с тромбоцитопенией
Новорожденные, в том числе и недоношенные дети, рожденные от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и имеющие отклонения в состоянии здоровья на момент рождения	Хроническая внутриутробная гипоксия плода. Тяжелый токсикоз у матери. Бактериальные инфекции (в том числе сепсис). Врожденные вирусные инфекции (цитомегаловирус, краснуха и т.д.). ДВС-синдром. Респираторный дистресс-синдром. Персистирующая легочная гипертензия. Некротический энтероколит. Тромбозы в периоде новорожденности (ДВС-синдром, сосудистые катетеры). Обменное переливание крови. Опухоли (лейкоз, нейробластома или другие твердые опухоли)
Новорожденные с аномалиями развития	TAR-синдром. Анемия Фанкони. Хромосомные нарушения в связи с трисомией 13-й, 18-й или 21-й хромосомами и синдром Шерешевского—Тернера. Синдром Казабаха—Мерритта
Дети, не имеющие отклонения в здоровье на момент рождения, с дебютом заболевания в постнатальном периоде	Острые инфекции. Аутоиммунная тромбоцитопения. Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных. Амегакариоцитарная тромбоцитопения. Синдром Вискотта—Олдрича

единичных тромбоцитов в мазке. Скорость оседания эритроцитов ускоряется.

Синдром Вискотта—Олдрича. Данный синдром наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой, при этом имеет место дефект WASp гена, низкая экспрессия сиалогликопротеина CD43, нарушение созревания стволовой клетки. Болеют мальчики. Синдром Вискотта—Олдрича является комбинированным (Т- и В-клеточным) иммунодефицитным состоянием.

Ключевые симптомы:

1) снижение концентрации IgM, нормальный уровень IgG, повышение концентрации IgA, IgE в сыворотке крови;

2) прогрессирующее с возрастом снижение числа и функций Т-клеток;

3) тромбоцитопения, экзема, повторные гнойные инфекции.

Заболевание в периоде новорожденности манифестирует геморрагическими проявлениями, обусловленными тромбоцитопенией. В более поздние возрастные периоды присоединяются экзема, повторные бактериальные инфекции, спленомегалия, иммунологические нарушения [9].

Итак, в данной статье были рассмотрены наиболее частые формы и причины развития тромбоцитопении в периоде новорожденности. В табл. 3 представлен обобщенный список синдромов и заболеваний, приводящих к развитию тромбоцитопении. Как видно, большинство случаев снижения тромбоцитов в неонатальном периоде носит вторичный характер, редко приводит к тяжелым геморрагическим осложнениям и требует коррекции основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
2. Василевский, И.В. Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении у детей и подростков / И.В. Василевский // Медицинская панорама. — 2009. — № 4. — С.5—10.
3. Головкин, О.К. Клинические аспекты иммунных тромбоцитопений в неонатологии / О.К. Головкин, Г.Л. Линчевский, О.В. Воробьева // Здоровье ребенка. — 2006. — № 2. — С.115—122.
4. Жибурт, Е. Переливание тромбоцитов детям / Е. Жибурт, С. Мадзаев // Медицинская газета. — 2013. — № 65. — С.8—9.
5. Масчан, А.А. Иммуно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии / А.А. Масчан, А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2010. — Т. 9, № 3. — С.13—18.
6. Пшеничная, К.И. Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности диагностики, симптоматики и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.И. Пшеничная. — СПб., 2002. — 28 с.
7. Рооз, Р. Неонатология: практ. рекомендации: пер. с нем. / Р. Рооз. — М.: Медицинская литература, 2011. — 592 с.
8. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб. пособие / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 640 с.
9. Blanchette, V.S. Platelet disorders in newborn infants: diagnosis and management / V.S. Blanchette, M.L. Rand // Semin Perinatol. — 1997. — № 21. — P.53—62.
10. Bussel, J.B. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune / J.B. Bussel // J. Reprod. Immunol. — 1997. — № 37. — P.35—61.
11. Homans, A. Thrombocytopenia in the neonate / A. Homans // Pediatr. Clin. North. Am. — 1996. — № 43. — P.737—756.
12. Kaplan, C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia / C. Kaplan // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2006. — № 1. — P.36—39.

13. Letsky, E.A. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Material and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology / E.A. Letsky, M. Greaves // Br. J. Haematol. — 1996. — № 95 (1). — P.21—26.
14. Parrallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia / R.L. Berkowitz, E.A. Kolb, J.G. McFarland [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — № 107 (1). — P.91—96.
15. Philip, A.G. Increased nucleated red blood cell counts insmall for gestational age infants with very low birth weight / A.G. Philip, A.M. Tito // Am. J. Dis. Child. — 1989. — № 143. — P.164—169.
16. Roberts, I.G. Management of thromobocytopenia in neonates. Archives of Diseases in Childhood / I.G. Roberts, N.A. Murray // Fetal and Neonatal Edition. — 2003. — № 88. — P.359—364.

REFERENCES

1. Barkagan, Z.S. Gemorragicheskie zabolovaniya i sindromy / Z.S. Barkagan. — M.: Medicina, 1988. — 528 s.
2. Vasilevskii, I.V. Vtorichnye (simptomaticheskie) trombocitopenii u detei i podrostkov / I.V. Vasilevskii // Medicinskaya panorama. — 2009. — № 4. — S.5—10.
3. Golovko, O.K. Klinicheskie aspekty immunnynh trombocitopenii v neonatologii / O.K. Golovko, G.L. Linchevskii, O.V. Vorob'eva // Zdorov'e rebenka. — 2006. — № 2. — S.115—122.
4. Zhiburt, E. Perelivanie trombocitov detyam / E. Zhiburt, S. Madzaev // Medicinskaya gazeta. — 2013. — № 65. — S.8—9.
5. Maschan, A.A. Immunno-oposredovannye trombocitopenii novorozhdennyh: differencial'nyi diaгноз i principy terapii / A.A. Maschan, A.G. Rumyancev // Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. — 2010. — T. 9, № 3. — S.13—18.
6. Pshenichnaya, K.I. Vrozhdennye trombocitopatii u detei: osobennosti diagnostiki, simptomatiki i lecheniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / K.I. Pshenichnaya. — SPb., 2002. — 28 s.
7. Rooz, R. Neonatologiya: prakt. rekomendacii: per. s nem. / R. Rooz. — M.: Medicinskaya literatura, 2011. — 59 s.
8. Shabalov, N.P. Neonatologiya: ucheb. posobie / N.P. Shabalov. — M.: MEDpress-inform, 2004. — 640 s.
9. Blanchette, V.S. Platelet disorders in newborn infants: diagnosis and management / V.S. Blanchette, M.L. Rand // Semin Perinatol. — 1997. — № 21. — P.53—62.
10. Bussel, J.B. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune / J.B. Bussel // J. Reprod. Immunol. — 1997. — № 37. — P.35—61.
11. Homans, A. Thrombocytopenia in the neonate / A. Homans // Pediatr. Clin. North. Am. — 1996. — № 43. — P.737—756.
12. Kaplan, C. Fotal and neonatal alloimmune thrombocytopenia / C. Kaplan // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2006. — № 1. — P.36—39.
13. Letsky, E.A. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Material and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology / E.A. Letsky, M. Greaves // Br. J. Haematol. — 1996. — № 95 (1). — P.21—26.
14. Parrallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia / R.L. Berkowitz, E.A. Kolb, J.G. McFarland [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — № 107 (1). — P.91—96.
15. Philip, A.G. Increased nucleated red blood cell counts insmall for gestational age infants with very low birth weight / A.G. Philip, A.M. Tito // Am. J. Dis. Child. — 1989. — № 143. — P.164—169.
16. Roberts, I.G. Management of thromobocytopenia in neonates. Archives of Diseases in Childhood / I.G. Roberts, N.A. Murray // Fetal and Neonatal Edition. — 2003. — № 88. — P.359—364.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ В ПРАКТИКЕ НЕОНАТОЛОГА

ИЛЬДУС ЯУДАТОВИЧ ЛУТФУЛЛИН, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,
тел. 8-904-766-54-28, e-mail: lutfullin@list.ru

АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,
тел. 8-909-308-20-25, e-mail: safina_asia@mail.ru

ЗУЛЬФИЯ РАФИКОВНА ДОЛГОВА, очный аспирант кафедры педиатрии и неонатологии
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,
тел. 8-960-057-36-75, e-mail: mama-z@km.ru.

Реферат. Статья посвящена основным принципам клинической интерпретации электрокардиограммы у новорожденного ребенка, принятым в международной практике. Приведены отличительные электрокардиографические феномены, характерные для периода новорожденности в норме. Описаны клинико-инструментальные алгоритмы дифференциальной диагностики аритмий у новорожденных детей, возможные причины, общая тактика ведения детей с патологическими отклонениями на ЭКГ. В статью включены принятые на сегодня методы интерпретации ЭКГ-феноменов у новорожденных детей, включая тахикардии, брадикардии, нарушения реполяризации и блокады.

Ключевые слова: электрокардиография, новорожденные дети, аритмия, дифференциальный диагноз.

THE INTERPRETATION OF ECG IN THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

ILDUS YA. LUTFULLIN, ASIA I. SAFINA, ZULFIA R. DOLGOVA

Abstract. The article is devoted to the basic principles of clinical interpretation of the electrocardiogram of the newborn child, adopted in international practice. We describe the clinical and instrumental algorithms of differential diagnosis of arrhythmias in newborns, the possible causes, and the follow-up of infants with abnormalities on ECG.

Key words: electrocardiography, newborns, arrhythmia, differential diagnosis.

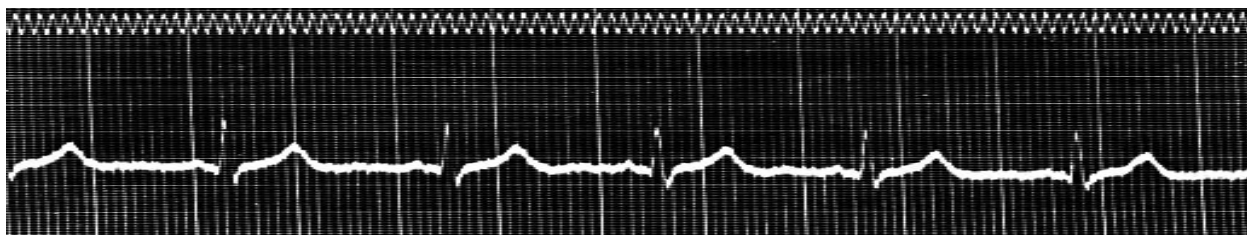
Электрокардиография — уникальный по своей простоте и информативности метод инструментального обследования, основанный на регистрации электрических полей, возникающих при работе сердца. Открытие и быстрое внедрение в практику этого метода в начале XX в. придало новый импульс развития не только кардиологии, но и всей клинической медицине. Несмотря на свою уникальную информативность, электрокардиография — технически очень простой метод, который принципиально малоизменился с момента изобретения. Известные всему миру электрокардиограммы, зарегистрированные А.Ф. Самойловым в начале XX в., мало отличаются от записей сегодняшнего дня (рисунки).

Несмотря на свою универсальность, электрокардиография, как и любой другой клинический метод обследования, должна трактоваться, исходя из оценки больного в целом. В частности, хорошо известно, что правильная интерпретация ЭКГ зависит, например, от уровня физической активности (существуют отдельные

критерии интерпретации ЭКГ у спортсменов) и возраста человека.

ЭКГ у новорожденных также имеет свои особенности, которые нужно учитывать для успешной клинической интерпретации ЭКГ. Одна из таких особенностей — необходимость сопоставлять выявляемые электрокардиографические феномены с клинической картиной, данными анамнеза, результатами других инструментальных исследований.

Наиболее авторитетный международный консенсус по интерпретации ЭКГ у новорожденных на сегодня — Guide lines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram Европейского общества кардиологии (2002) [1]. В водной части этих рекомендаций прямо указывается, что ЭКГ не обладает ни высокой специфичностью, ни высокой чувствительностью для кардиальной патологии у новорожденных. ЭКГ здорового новорожденного ребенка нередко может иметь отклонения от общепринятой статистической «нормы». В то же время верно и обратное: нормальная ЭКГ-картина может



Электрокардиограммы, выполненные А.Ф. Самойловым
(предоставлено музеем истории кафедры нормальной физиологии
Казанского государственного медицинского университета)

быть у ребенка с целым рядом врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы, включая врожденные пороки сердца и аритмии. Вместе с тем авторы этого консенсуса, разумеется, не призывают отказываться от проведения ЭКГ новорожденным, признавая его значение в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

Нормальная электрокардиограмма новорожденных

Важным этапом разработки критериев интерпретации ЭКГ новорожденных детей стала статистическая работа по составлению центильных таблиц продолжительности интервалов и ширины зубцов. Консенсус Европейского общества кардиологии ссылается на исследование 1977 г. [2], в выборку которого вошло 1027 младенцев, 668 из которых относились к периоду новорожденности (табл. 1). Существуют также качественные исследования, проведенные в России [9].

Измерение количественных показателей ЭКГ новорожденного должно выполняться «ручным» методом, так как компьютерные алгоритмы часто неточны, особенно в этой возрастной группе, где ширина и амплитуда зубцов и интервалов значительно меньше, чем у взрослых. Исключение артефактов также требует «ручного» анализа. Обычно они связаны с движениями конечностями, вздрагиванием или мышечным тремором; у новорожденных также чаще встречается дрейф изолинии. Источником артефактов также может быть работающая аппаратура — прикроватный монитор, аппарат ИВЛ и др.

Статистически нормальная частота сердечных сокращений (ЧСС) приведена в табл. 1. В первые недели жизни ЧСС постепенно увеличивается, достигая максимума ко второму месяцу жизни. В дальнейшем пульс урывается, достигая уровня новорожденного ребенка к 6-месячному возрасту. В последующие месяцы происходит созревание вегетативных механизмов регуляции ритма сердца, это приводит к постепенному снижению ЧСС. Для новорожденных не характерна половая разница в частоте пульса [2].

Продолжительность зубца Р колеблется в пределах 50—70 мс. В первые дни жизни вершина зубца Р заострена в отведениях II, III, aVF, затем, начиная с

3 дня жизни, амплитуда зубца Р во всех отведениях становится заметно меньше [8]. PQ интервал удлинняется с возрастом и укорачивается при повышении ЧСС. Условной нормой продолжительности интервала PQ принято считать 70—140 мс, среднее значение составляет около 100 мс.

Известной особенностью электрической оси сердца (ЭОС) новорожденных является правограмма, среднее значение этого показателя примерно 130°, значения могут колебаться от 55° до 200°. К концу неонатального периода верхняя граница статистической нормы ЭОС снижается до 160°. Нужно иметь в виду, что для недоношенных новорожденных правограмма характерна в меньшей степени, статистической нормой являются значения 65°—174° [4].

Ширина комплекса QRS в первые месяцы жизни не превышает 80 мс, в правых грудных отведениях нередко встречаются комплексы с r' или R'. Зубец Q в норме присутствует в V₅—V₆, зубцы Q шириной не более 30 мс могут быть в III и aVF отведениях в течение первого месяца жизни. У недоношенных новорожденных зубец Q может документироваться в отведениях II, III, aVF [8].

Для новорожденных характерна низкая амплитуда зубца T в отведениях от конечностей. В правых грудных отведениях зубец T отрицательный, в левых — положительный. Постепенно амплитудные значения зубца T увеличиваются.

Важный этап оценки ЭКГ — это расчет продолжительности интервала QT. Известно, что продолжительность интервала QT меняется в зависимости от частоты сердечных сокращений, соответственно, для его оценки необходимо проводить его коррекцию для данной ЧСС — рассчитывать скорректированный интервал QTc. В клинической практике удобнее всего использовать формулу Базетта:

$$QTc (c) = QT (c) / \sqrt{RR (c)}$$

Нельзя забывать, что формула Базетта применима только при относительно стабильном синусовом ритме — при выраженной вариабельности ритма сердца и кратковременных «скачках» ЧСС интервал QT не сразу адаптируется к новому ритму, что может привести к гипердиагностике его удлинения. Также формула Базетта может быть источником гипердиагностики удлинения

Таблица 1

Распределение некоторых количественных характеристик ЭКГ у новорожденных

Возраст (дней жизни)	ЧСС (уд/мин) ¹	ЭОС ¹	Ампл. з. Р (мм) ¹	PQ-инт. ¹	Ширина QRS в V ₅ ¹	Q III (мм) ²	Q V ₆ (мм) ²	R V ₁ (мм) ¹	SV ₁ (мм) ¹	R/SV ₁ ²	R V ₆ (мм) ¹	SV ₆ (мм) ¹	R/SV ₆ ²	SV ₁ +RV ₆ (мм) ²	R+S (мм) ²
0—1	93—154 (123)	+59 до +192 (135)	2,8	0,08—0,16 (0,11)	0,02—0,08 (0,05)	5,2	1,7	5—26	0—22,5	9,8	0—11	0—9,8	10	28	52
1—3	91—159 (123)	+64 до +197 (134)	2,8	0,08—0,14 (0,11)	0,02—0,07 (0,05)	5,2	2,1	5—27	0—21	6	0—12	0—9,5	11	29	52
3—7	90—166 (129)	+77 до +187 (132)	2,9	0,08—0,14 (0,10)	0,02—0,07 (0,05)	4,8	2,8	3—24	0—17	9,7	0,5—12	0—9,8	10	25	48
7—30	107—182 (149)	+65 до +160 (110)	3,0	0,07—0,14 (0,10)	0,02—0,08 (0,05)	5,6	2,8	3—21,5	0—11	7	2,5—16	0—9,8	12	22	47
30—90	121—179 (150)	+31 до +114 (75)	2,6	0,07—0,14 (0,10)	0,02—0,08 (0,05)	5,4	2,7	3—18,5	0—12,5	7,4	5—21	0—7,2	12	29	53

Примечание: ¹12—98-я перцентиль; ²98-я перцентиль.

QTc при выраженной тахикардии или очень глубокой брадикардии.

Среднее значение продолжительности QTc на 4-й день жизни — (400±20) мс, в отличие от взрослых, этот показатель не зависит от пола [5]. Верхней границей нормы, превышающей 95-й перцентиль, принято считать значение 440 мс. Нельзя забывать, что эта граница имеет чисто статистический характер и диагноз «синдром удлиненного интервала QT» должен выставляться по результатам более углубленного обследования.

Патологические изменения в электрокардиограмме новорожденных

Частота сердечных сокращений варьирует в зависимости от возраста, закономерно нарастая от первых дней жизни к двухмесячному возрасту и далее постепенно снижаясь. Для бодрствующего и спокойного ребенка, находящегося в комфортных условиях, **синусовой тахикардией** можно считать ЧСС больше 166 уд/мин на первой неделе жизни и больше 179 — на первом месяце. При беспокойстве тахикардия может быть весьма значительной, однако она редко превышает 230 уд/мин. Причины синусовой тахикардии могут быть как физиологическими, так и патологическими: внесердечными — лихорадка, инфекционный процесс, анемия, болевой синдром, гипертиреозидизм, гиповолемия или сердечными — недостаточность кровообращения или миокардит. **Синусовая брадикардия** диагностируется при ЧСС менее 91 уд/мин на первой неделе жизни или менее 107 уд/мин к первому месяцу жизни. Наиболее частые причины синусовой тахикардии и брадикардии представлены в *табл. 2*. Причины синусовой брадикардии также могут быть физиологическими: сон, голод, переохлаждение, и патологическими. Последние чаще всего имеют внесердечный характер. Среди прочих причин особый ЭКГ-паттерн имеет брадикардия, связанная с гипотиреозом: выявляется так называемый «признак мечети»: куполообразный зубец Т без сегмента ST. Причиной транзиторной брадикардии также являются диффузные заболевания соединительной ткани у матерей, при которых в крови циркулирует анти-Ro/SSA (системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит). Кардиальной причиной синусовой брадикардии могут быть некоторые формы синдрома удлиненного интервала QT [6,7], что требует аккуратной оценки продолжительности QTc у таких детей. Согласно консенсусу Европейского общества

кардиологии, синусовая брадикардия у новорожденного ребенка менее 80—90 уд/мин является показанием к проведению Холтеровского мониторирования.

Нарушение функции синусового узла может проявляться также и в появлении **пауз ритма**. Нормальная продолжительность пауз ритма не выходит за 800—100 мс, паузы же больше 2000 мс имеют явно патологический характер. Причинами обычно является вегетативная дисфункция с избыточным вагальным тонусом. Обычно такие паузы отмечаются во время сна, кормления или дефекации, и могут приводить к развитию жизнеугрожающих ситуаций с развитием синкопе, гипотонии. Причиной паузы ритма также могут быть эпизоды апноэ и гастроэзофагеальный рефлюкс. Паузы ритма также являются показанием к проведению холтеровского мониторирования ЭКГ. Вагозависимые паузы ритма купируются назначением атропина.

Изменения формы и оси **зубца Р** может быть связано либо с его несинусовой природой, либо с изменением геометрии предсердий. Увеличение правого предсердия приводит к увеличению зубца Р с сохранением его нормальной оси. Дилатация или гипертрофия левого предсердия обычно приводит к увеличению отрицательной фазы двухфазного зубца Р в отведении V1 (отрицательная фаза больше 40 мс и имеет амплитуду больше 1 мм), а также к появлению «ззубрин» на зубце Р во II отведении. ЭКГ признаки дилатации предсердий или гипертрофии левого предсердия являются показанием к эхокардиоскопии.

Причиной **атриовентрикулярных блокад** (АВ-блокад) у новорожденных могут быть как нарушения вегетативной регуляции (ваготония), так и более серьезные патологические состояния, в первую очередь — синдром удлинения интервала QT и врожденные АВ-блокады, связанные с поражением проводящей системы плода аутоантителами матери, больной диффузными болезнями соединительной ткани. Рекомендации Консенсуса в отношении таких детей приведены в *табл. 3*.

Как видно из *табл. 3*, первоочередной задачей является исключение аутоиммунной патологии у матери ребенка, включая недиагностированные случаи.

АВ-блокады I степени обычно имеют доброкачественный прогноз. Вместе с тем, в литературе описаны случаи прогрессирования АВ-блокад I степени в поперечную блокаду сердца. Наиболее злокачественной и неперспективной формой АВ блокады является поперечная блокада сердца (АВ-блокада III степени).

Таблица 2

Наиболее частые причины синусовой тахикардии и брадикардии у новорожденных детей

Синусовая брадикардия			Синусовая тахикардия		
Сердечные причины	Внесердечные причины	Физиологические причины	Сердечные причины	Внесердечные причины	Физиологические причины
• Синдром удлиненного интервала QT	• Пороки развития ЦНС. • Повышение внутричерепного давления. • Гипотиреоз. • Механическая желтуха. • Коллагенозы у матери (антитела к Ro/SSA у матери). • Лекарственные средства (в т.ч. трансплацентарно и через молоко матери)	• Сон. • Голод. • Переохлаждение	• Недостаточность кровообращения. • Миокардит	• Лихорадка. • Инфекционный процесс. • Анемия. • Болевой синдром. • Гипертиреозидизм. • Гиповолемия. • Лекарственные средства (в т.ч. трансплацентарно и через молоко матери)	• Беспокойство. • Перегрев

Тактика обследования детей с АВ-блокадами I, II и III степени

АВ-блокада I степени	АВ-блокада II степени	АВ-блокада III степени
Сбор анамнеза в плане аутоиммунной патологии у матери (системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, первичный билиарный цирроз и др.). Исследование уровня аутоантител к Ro/SSA и La/SSB (вид антинуклеарных антител) у матери. ЭКГ родителей и сиблингов		
↓	↓	↓
ЭКГ ежемесячно	Полное педиатрическое обследование, включая обязательную эхокардиоскопию	

Согласно исследованиям, ее частота составляет 1 случай на 15—20 000 живорожденных детей, и эта аритмия практически всегда связана с наличием аутоиммунного заболевания у матери. Смертность таких детей остается очень высокой, особенно в первые три месяца жизни [8].

Приобретенные АВ-блокады у новорожденных детей относительно редки, и в основном имеют инфекционную природу (вирусный миокардит, ВИЧ-инфекция), или отражают течение опухолевого процесса.

Полная блокада правой ножки пучка Гисса и блокады левой ножки пучка Гисса крайне редко встречаются у здоровых детей. Авторы Консенсуса рекомендуют проведение таким детям полного педиатрического обследования (наиболее частые причины — аномалия Эбштейна, атриовентрикулярный канал, тяжелые кардиомиопатии), а также проведение ЭКГ родителям и сиблингам (для исключения семейных случаев нарушения внутрижелудочкового проведения). Неполная блокада правой ножки может быть физиологическим состоянием, а также отражать гемодинамическую перегрузку миокарда правого желудочка или его гипертрофию. В ряде случаев этот феномен формируется в результате транзиторной постгипоксической ишемии миокарда, так А.В. Прахов наблюдал неполную блокаду правой ножки пучка Гисса у 6,5% детей с этим заболеванием [10].

Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW-синдром) — нередкая находка у новорожденных детей. Согласно исследованию [11], высокая вероятность WPW-синдрома у новорожденного ребенка имеется, если есть 2 признака из 4:

- укорочение PQ-интервала менее 100 мс;
- ширина QRS больше 80 мс;
- отсутствие волны Q в отведении V₆;
- отклонение ЭОС влево.

Синдром предвозбуждения желудочков чаще встречается при некоторых врожденных пороках сердца (аномалия Эбштейна и транспозиция магистральных сосудов), гипертрофической кардиомиопатии и опухолях сердца [12, 13]. С учетом этого, авторы Консенсуса рекомендуют проводить эхокардиоскопию всем детям с высокой вероятностью синдрома предвозбуждения. Назначения дигоксина при WPW-синдроме противопоказано в любом возрасте [14], его назначение увеличивает риск внезапной сердечной смерти у новорожденных [15].

Отклонение электрической оси сердца влево у новорожденного ребенка может свидетельствовать о дефекте межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярном септальном дефекте, атрезии трикуспидального клапана и WPW-синдроме. Вместе с тем, этот ЭКГ феномен иногда наблюдается и у здоровых новорож-

денных. **Снижение амплитуды зубцов комплекса QRS** требует исключения миокардита или миокардиопатии. Критерием является снижение алгебраической суммы амплитуды зубцов R и S менее 5 мм в каждом стандартном отведении.

Новорожденные дети в возрасте старше 4 дней с **удлиненным интервалом QT** более 440 мс, имеют достоверно более высокий риск внезапной смерти [16]. Измерение интервала QTc должно проводиться только «вручную». Также важно иметь в виду, что продолжительность интервала QTc меняется со временем, следовательно, пограничное удлинение интервала QTc на первом ЭКГ требует проведения повторных обследований. Длина интервала QTc прямо пропорциональна его клинической значимости, и значения приближающиеся к 500 мс имеют явно патологический характер.

Согласно Консенсусу, дифференциальный диагноз синдрома удлиненного интервала QT проводится в несколько этапов (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциальный диагноз синдрома удлиненного интервала QT

Причина	Диагностика
Нарушение электролитного баланса	Гипокальциемия
	Гипокалиемия (диарейный синдром и рвота)
	Гипомагниемия (диарейный синдром и рвота)
Аномалии ЦНС	Клинические и инструментальные методы
Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT	Более 100 наименований лекарственных средств, в том числе: - макролиды; - прокинетики (цизаприд, димперидон и др.); - антигистаминные средства (димедрол, лоратадин, астемизол и др.); - противогрибковые (флуконазол, кетоконазол и др.); - психотропные препараты (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы)
Матери с аутоиммунными заболеваниями	Данные анамнеза, клиническая картина, уровень антител к Ro/SSA
Врожденный синдром удлиненного интервала QT	Комплексное клиническое, генетическое, инструментальное и генетическое обследование

Истинный синдром удлиненного интервала QT встречается, согласно литературным данным, с частотой 1 случай на 3000—5000 новорожденных детей. Заболевание имеет выраженную наследственность,

однако, примерно в 30% случаев мутация возникает «de novo», соответственно, в анамнезе не будет указаний на случаи внезапной смерти или удлинения интервала QTв роду [16].

Рекомендации Европейского общества кардиологии по обследованию новорожденных детей с удлинением интервала QTс объединены в *табл. 5*.

Предсердные экстрасистолы — как правило, имеют доброкачественное клиническое течение. Согласно Консенсусу, при их выявлении необходимо рекомендовать повторное ЭКГ в возрасте 1 мес. Вместе с тем необходим дифференциальный диагноз блокированных предсердных экстрасистол с тяжелой синусовой брадикардией.

Желудочковые экстрасистолы у новорожденных детей, в отличие от прочих возрастных групп, могут иметь узкий комплекс QRS, не превышающий 80 мс, что затрудняет их диагностику. С учетом этого, решающим признаком желудочковой экстрасистолы у новорожденных является отличающаяся от синусовых комплексов морфология и отсутствие предшествующего зубца Р. Кроме того, по стандартной ЭКГ невозможно отличить желудочковые комплексы от предсердных комплексов с аберрантным проведением по морфологии QRS. Желудочковые экстрасистолы могут быть признаком синдрома удлиненного интервала QT, что требует исключения этого диагноза согласно вышеописанному алгоритму. Кроме того, рекомендовано проведение эхокардиоскопии для исключения органических заболеваний сердца. В случае выявления групповых желудочковых экстрасистол требуется проведение Холтеровского мониторирования ЭКГ. Причиной желудочковых экстрасистол также могут быть лекарственные препараты с проаритмогенным действием, принимаемые матерью ребенка.

Клинико-инструментальный дифференциальный диагноз **тахикардий**, включая пароксизмальную желудочковую и наджелудочковую тахикардию, а также трепетание предсердий и синусовую тахикардию, представлен в *табл. 6*. При выявлении **наджелудочковой тахикардии** рекомендуется ее неотложное купирование (после документальной фиксации приступа тахикардии) с последующим назначением адекватной антиаритмической терапии. При восстановлении синусового ритма необходимо исключение синдрома WPW и обязательное проведение эхокардиоскопии. **Желудочковая тахикардия** у новорожденных имеет особенность в неонатальном возрасте, которая заключается в том, что ширина комплексов QRS может укладываться в норму и не превышать 70—80 мс. В этом случае, отличительным признаком желудочковых тахикардий будет являться отличающаяся морфология комплексов. Помимо неотложного купирования тахикардии с последующим подбором антиаритмической терапии, таким пациентам необходимо исключить органическую патологию сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Обязательным также является проведение Холтеровского мониторирования и исключение синдрома удлиненного интервала QT.

Электрокардиография как клинический метод обследования, требует расширенного подхода к интерпретации полученных результатов, с учетом возраста, анамнеза и клинической картины заболевания пациента. Особую важность такой подход приобретает в неонатальном возрасте. Использование имеющихся на сегодня международных рекомендаций по интерпретации ЭКГ в периоде новорожденности, позволяет избежать гипердиагностики, грамотно построить алгоритм обследования больного ребенка и назначить адекватную терапию.

Таблица 5

Алгоритм обследования и назначения антиаритмического лечения новорожденным детям с удлинением интервала QTс

<i>Первая ЭКГ</i>					
Интервал QTс превышает 440 мс					
Сбор семейного анамнеза (случаи ранней внезапной смерти, обмороков и судорожных приступов в роду). Повторная ЭКГ через несколько дней					
<i>Вторая ЭКГ</i>					
Интервал QTс в пределах нормы	Интервал QTс от 440 до 470 мс	Интервал QTс от 470 до 500 мс	Интервал QTс более 500 мс		
<ul style="list-style-type: none"> • Если на первой ЭКГ интервал QTс был меньше 470 мс, дальнейшее наблюдение не требуется. • Если на первой ЭКГ интервал QTс был больше 470 мс, необходимо повторить ЭКГ еще раз через несколько месяцев 	<ul style="list-style-type: none"> • Проверить уровень электролитов сыворотки крови, включая магний и кальций. • Исключить аутоиммунные заболевания у матери по анамнезу и проверить уровень антинуклеарных антител. • Провести ЭКГ родителям и сиблингам ребенка 	<ul style="list-style-type: none"> • Все ранее перечисленные диагностические процедуры. • Начать медикаментозное лечение β-адреноблокаторами вне зависимости от данных анамнеза. • Возможна нормализация длины интервала QT на первом месяце жизни, диагноз может быть пересмотрен с отменой лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Все ранее перечисленные диагностические процедуры. • Начать медикаментозное лечение β-адреноблокаторами вне зависимости от данных анамнеза. • Группа наибольшего риска: удлинение интервала QTс, близкое к 600 мс, альтернация зубца Т, АВ-блокады 2:1, нарушения слуха у ребенка 		
	<table border="1"> <tr> <th>Есть данные анамнеза</th> <th>Нет данных анамнеза</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Высокая вероятность синдрома удлиненного интервала QT. • Провести холтеровское мониторирование (альтернация зубца Т, желудочковые аритмии, выраженное удлинение QTс). • Возможно медикаментозное лечение β-адреноблокаторами </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Провести холтеровское мониторирование (альтернация зубца Т, желудочковые аритмии, выраженное удлинение QTс). • Периодическое проведение ЭКГ на первом году жизни. • Лечение β-адреноблокаторами не рекомендуется </td> </tr> </table>			Есть данные анамнеза	Нет данных анамнеза
Есть данные анамнеза	Нет данных анамнеза				
<ul style="list-style-type: none"> • Высокая вероятность синдрома удлиненного интервала QT. • Провести холтеровское мониторирование (альтернация зубца Т, желудочковые аритмии, выраженное удлинение QTс). • Возможно медикаментозное лечение β-адреноблокаторами 	<ul style="list-style-type: none"> • Провести холтеровское мониторирование (альтернация зубца Т, желудочковые аритмии, выраженное удлинение QTс). • Периодическое проведение ЭКГ на первом году жизни. • Лечение β-адреноблокаторами не рекомендуется 				

Дифференциальный диагноз тахикардий у новорожденных

	Синусовая тахикардия	Наджелудочковая тахикардия	Трепетание предсердий	Желудочковая тахикардия
Анамнез и клинические данные	Сепсис, лихорадка, гиповолемия и т.д.	Без особенностей	Структурные аномалии сердца нехарактерны	Характерны структурные аномалии сердца
ЧСС	Почти всегда <230 уд/мин	Чаще всего 260—300 уд/мин	Предсердный ритм 300—500 уд/мин, проведение на желудочки от 1:1 до 4:1	200—500 уд/мин
Вариабельность ритма сердца (колебания R-R-интервала)	Вариабельность с периодичностью в несколько секунд	После первых 10—20 ударов ритм становится очень ригидным (минимальная вариабельность)	Может сопровождаться блокадой (1:1, 2:1, 3:1), что приводит к различной вариабельности	Небольшая вариабельность через несколько ударов
Ось зубца Р	Зубцы Р синусовые, почти всегда присутствуют	В 60% случаев имеются зубцы Р, по морфологии всегда отличаются от синусовых	F-волны (лучше всего видны в отведениях II, III, AVF, V1)	Могут быть синусовые зубцы Р, не связанные с желудочковым ритмом (AV-диссоциация), ретроградные зубцы Р или зубцов Р нет
Морфология QRS	Такая же, как при медленном синусовом ритме	После первых 10—20 ударов такая же, как при синусовом ритме	Обычно такая же, как при синусовом ритме, иногда могут быть отличающиеся комплексы	Отличаются от морфологии синусового ритма (необязательно широкие)

ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram / P.J. Schwartz, A.Jr.P.T. Garson, M. Stramba-Badiale [et al.]; European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2002. — Sep. 23(17). — P.1329—1344.
- Normal ECG standards for infants and children / A. Davignon, P. Rautaharju, E. Boisselle [et al.] // Pediatr. Cardiol. — 1979. — № 1. — P.123—152.
- Белозеров, Ю.М. Кровообращение плода и новорожденного / Ю.М. Белозеров // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. — М.: ИД «Медпрактика-М», 2002. — С.16—45.
- Thomaidis, C. Comparative study of the electrocardiograms of healthy fullterm and premature newborns / C. Thomaidis, G. Varlamis, S. Karamperis // Acta Paediatr. Scand. — 1988. — № 77. — P.653—657.
- Are gender differences in QTc present at birth? MISNES Investigators. Multicenter Italian Study on Neonatal Electrocardiography and Sudden Infant Death Syndrome / M. Stramba-Badiale, D. Spagnolo, G. Bosi, P.J. Schwartz // Am. J. Cardiol. — 1995. — № 75. — P.1277—1278.
- Vincent, G.M. Heart rate of Romano—Ward syndrome patients / G.M. Vincent // Am. Heart J. — 1986. — № 112. — P.61—64.
- Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period / M. Hofbeck, H. Ulmer, E. Beinder [et al.] // Heart. — 1997. — № 77. — P.198—204.
- Белозеров, Ю.М. Детская кардиология: научное издание / Ю.М. Белозеров. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 597 с.
- Макаров, Л.М. Нормативные параметры ЭКГ у детей / Л.М. Макаров, И.И. Киселева, В.В. Долгих [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 2. — С.4—12.
- Прахов, А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. — Н.Новгород: НГМА, 2008. — 388 с.
- Perry, J.C. Clues to the electrocardiographic diagnosis of subtle Wolff—Parkinson—White syndrome / J.C. Perry, R.M. Giuffre, A. Garson // J. Pediatr. — 1990. — № 117. — P.871—875.
- Perry, J.C. Supraventricular tachycardia due to Wolff—Parkinson—White syndrome in children: early disappearance and late recurrence / J.C. Perry, A. Garson // J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — № 16. — P.1215—1220.
- Deal, B.J. Wolff—Parkinson—White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up / B.J. Deal, J.F. Keane, P.C. Gillette, A. Garson // J. Am. Coll. Cardiol. — 1985. — № 5. — P.130—135.
- Saul, J.P. Mechanisms and therapy of complex arrhythmias in paediatric patients/ J.P. Saul, E.P. Walsh, J.K. Triedman // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 1995. — № 6. — P.1129—1148.
- Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome / P.J. Schwartz, M. Stramba-Badiale, A. Segantini [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — № 338. — P.1709—1714.
- Schwartz, P.J. The long QT syndrome // Cardiac electrophysiology: from cell to bedside / P.J. Schwartz, S.G. Priori, C. Napolitano; D.P. Zipes, J. Jalife eds. — 3rd edn. — Philadelphia: WB Saunders, 2000. — P.597—615.

REFERENCES

- Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram/ P.J. Schwartz, A.Jr.P.T. Garson, M. Stramba-Badiale [et al.]; European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2002. — Sep. 23(17). — P.1329—1344.
- Normal ECG standards for infants and children / A. Davignon, P. Rautaharju, E. Boisselle [et al.] // Pediatr. Cardiol. — 1979. — № 1. — P.123—152.
- Belozero, Yu.M. Krovooobraschenie ploda i novorozhdenogo / Yu.M. Belozero // Fiziologiya i patologiya serdechno-sosudistoi sistemy u detei pervogo goda zhizni / pod red. M.A. Shkol'nikovoi, L.A. Kravcovoi. — М.: ID «Medpraktika-M», 2002. — S.16—45.
- Thomaidis, C. Comparative study of the electrocardiograms of healthy fullterm and premature newborns / C. Thomaidis, G. Varlamis, S. Karamperis // Acta Paediatr. Scand. — 1988. — № 77. — P.653—657.
- Are gender differences in QTc present at birth? MISNES Investigators. Multicenter Italian Study on Neonatal Electrocardiography and Sudden Infant Death Syndrome / M. Stramba-Badiale, D. Spagnolo, G. Bosi, P.J. Schwartz // Am. J. Cardiol. — 1995. — № 75. — P.1277—1278.
- Vincent, G.M. Heart rate of Romano—Ward syndrome patients / G.M. Vincent // Am. Heart J. — 1986. — № 112. — P.61—64.
- Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period / M. Hofbeck, H. Ulmer, E. Beinder [et al.] // Heart. — 1997. — № 77. — P.198—204.

8. *Belozero, Yu.M.* Detskaya kardiologiya: nauchnoe izdanie / Yu.M. Belozero. — M.: MEDpress-inform, 2004. — 597 s.
9. *Makarov, L.M.* Normativnye parametry EKG u detei / L.M. Makarov, I.I. Kiseleva, V.V. Dolgih [i dr.] // *Pediatrics*. — 2006. — № 2. — S.4—12.
10. *Prahov, A.V.* Neonatal'naya kardiologiya / A.V. Prahov. — N.Novgorod: NGMA, 2008. — 388 s.
11. *Perry, J.C.* Clues to the electrocardiographic diagnosis of subtle Wolff—Parkinson—White syndrome / J.C. Perry, R.M. Giuffre, A. Garson // *J. Pediatr.* — 1990. — № 117. — P.871—875.
12. *Perry, J.C.* Supraventricular tachycardia due to Wolff—Parkinson—White syndrome in children: early disappearance and late recurrence / J.C. Perry, A. Garson // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1990. — № 16. — P.1215—1220.
13. *Deal, B.J.* Wolff—Parkinson—White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up / B.J. Deal, J.F. Keane, P.C. Gillette, A. Garson // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1985. — № 5. — P.130—135.
14. *Saul, J.P.* Mechanisms and therapy of complex arrhythmias in paediatric patients/ J.P. Saul, E.P. Walsh, J.K. Triedman // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1995. — № 6. — P.1129—1148.
15. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome / P.J. Schwartz, M. Stramba-Badiale, A. Segantini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — № 338. — P.1709—1714.
16. *Schwartz, P.J.* The long QT syndrome // *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside* / P.J. Schwartz, S.G. Priori, C. Napolitano; D.P. Zipes, J. Jalife eds. — 3rd edn. — Philadelphia: WB Saunders, 2000. — P.597—615.

© А.И. Сафина, 2013

УДК 616.71-053.32

ОСТЕОПЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. 8-909-308-20-25, e-mail: safina_asia@mail.ru

Реферат. Недоношенные дети имеют высокий риск снижения костной плотности и остеопении. В представленной лекции освещаются вопросы патофизиологии остеопении у недоношенных, рассматриваются факторы риска ее развития, приводится алгоритм диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Ключевые слова: остеопения, недоношенные дети.

OSTEOPENIA OF PREMATURITY

ASIYA I. SAFINA

Abstract. Premature babies have a higher risk of reduced bone density and osteopenia. In the present lecture highlights the issues in the pathophysiology of osteopenia of prematurity, are considered risk factors for its development, an algorithm for the diagnosis, treatment and prevention of disease.

Key words: osteopenia, premature, infants.

Повышение выживаемости новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) привело к увеличению частоты остеопении у недоношенных новорожденных, которая обратно пропорциональна гестационному возрасту и весу при рождении. В 90-х гг., до внедрения современных протоколов нутритивной поддержки, в США остеопения наблюдалась примерно у 60—65% новорожденных с весом <1000 г и у 22—32% с весом <1500 г [1], переломы — у 10% новорожденных с ОНМТ [2]. У детей, которые вскармливаются только материнским молоком без обогащения, частота остеопении выше (40%), чем у детей, которые получают специальную смесь (16%) [3]. В связи с улучшением подходов к питанию и уходу за недоношенными детьми, такими как ранее начало энтерального питания, изменения в формулах для питания и др., частота остеопении в настоящее время снизилась.

Определение. Остеопения недоношенных — это метаболическое заболевание костей (Metabolic Bone Disease) недоношенных новорожденных, при котором нарушаются минерализация и рост костей в основном в результате недостаточного потребления кальция и фосфора после рождения. Явный дефицит витамина D является достаточно важной причиной метаболических заболеваний костей у недоношенных, а также дефицит Ca и P. Синонимы:

метаболическое заболевание костей, рахит недоношенных.

Патофизиология. У доношенного ребенка 99% Ca²⁺ и 80% P⁺ находится в скелете на момент рождения. Примерно 80% этого отложения минералов происходит между 25-й и 40-й нед гестации. Витамин-D-гидроксирование полностью функционирует к 24-й нед гестации, и недоношенные новорожденные могут адекватно синтезировать 1,25 (ОН)₂ витамин D. Увеличение плотности трабекул и объема кости происходит быстрее во время внутриутробного развития, чем после рождения ребенка. С 24-й нед гестации увеличение веса плода составляет около 30 г в день, что требует 310 мг Ca²⁺ и 170 мг P⁺ в сутки [4]. Минеральный состав кости у недоношенных с ЭНМТ при рождении на 25—70% ниже, чем у доношенных новорожденных. После рождения рост кости связан с цикличностью процессов формирования и резорбции кости. Первый год кости растут путем увеличения длины и диаметра, что сопровождается снижением плотности кортикального слоя. Минерализация костной ткани у недоношенных нарушается больше, чем линейный рост костей, что приводит к снижению костной плотности. А восстановление минерального состава кости у недоношенных новорожденных происходит более медленно, чем у родившихся в срок за один и тот же период времени. Для достижения темпов отложения Ca и P, необходи-

мых для нормального роста и минерализации костей, недоношенные новорожденные должны получать большее количество Ca и P на кг веса, чем доношенные новорожденные. Неадекватное поступление Ca и P после рождения, наряду с ускоренным ростом, приводит к дефициту нутриентов.

Кальций (Ca^{2+}) — наиболее распространенный минерал в организме. 99% Ca находится в скелете. В сыворотке Ca существует в виде 3 фракций:

- связанный с белками (40%), в основном с альбумином;
- связанный с анионами (10%): цитратом, фосфатом, HCO_3^- , сульфатом;
- в виде свободного ионизированного Ca (50%) — физиологически активный Ca^{2+} .

В регуляции концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови участвуют (рис. 1):

- паратиреоидный гормон (ПТГ);
- кальцитонин (КТ);
- витамин D.

Паратиреоидный гормон (ПТГ):

- уровень ПТГ повышается при снижении содержания Ca^{2+} в сыворотке;

- в костях ПТГ нарушает формирование костной ткани посредством влияния на популяцию остеобластов и остеоцитов. Те, в свою очередь, выделяют инсулиноподобный фактор роста-1 и цитокины, стимулирующие метаболизм остеокластов. Активированные остеокласты секретируют щелочную фосфатазу и коллагеназу, что приводит к разрушению костного матрикса. ПТГ увеличивает резорбцию Ca^{2+} и P^+ в экстрацеллюлярную жидкость и в циркуляцию;

- в почках увеличивает канальцевую реабсорбцию Ca^{2+} и экскрецию P^+ ;

- в кишечнике путем индукции синтеза кальцитриола усиливает абсорбцию Ca.

В целом эффект от действия ПТГ — повышение концентрации Ca и снижение P в сыворотке.

Кальцитонин (КТ):

- биосинтез и секреция кальцитонина регулируется сывороточной концентрацией кальция. При возрастании уровня кальция в крови прямо пропорционально увеличивается продукция кальцитонина и наоборот;

- в костях ингибирует резорбцию и усиливает остеолитическую активность костей;

- в почках усиливает экскрецию фосфатов, ионов кальция и натрия, угнетает активность 1α -гидроксилазы, что уменьшает синтез кальцитриола (биологически активной формы витамина D_3);

- в целом эффект от действия КТ — снижение концентрации Ca и P в сыворотке.

Витамин D.

Синтез:

- кожа — 7-дегидрохолестерол под действием ультрафиолета (UV) превращается в витамин D_3 (холекальциферол);

- в печени под действием фермента 25-гидроксилазы происходит превращение витамина D_3 (Vit-D_3) + $\text{OH} = 25(\text{OH})$ в витамин D_3 (25-гидрокси-холекальциферол);

- в почках под действием фермента 1α -гидроксилазы $25(\text{OH})$ витамин D_3 + 2OH превращается в $1,25(\text{OH})_2$ витамин D (1,25-дигидрокси-холекальциферол), кальцитриол — в активную форму витамина D.

Эффекты $1,25(\text{OH})_2$ витамина D:

- в тонком кишечнике (преимущественно в двенадцатиперстной кишке) стимулирует активную абсорбцию Ca^{2+} из продуктов питания;

- в костях вместе с ПТГ стимулирует резорбцию кости.

В целом эффект от действия витамина D заключается в повышении концентрации Ca^{2+} в сыворотке.

Абсорбция кальция в кишечнике. Желудочно-кишечный тракт является первым этапом, регулирующим баланс кальция. Абсорбция кальция бывает:

• Пассивная:

- в тонком кишечнике;

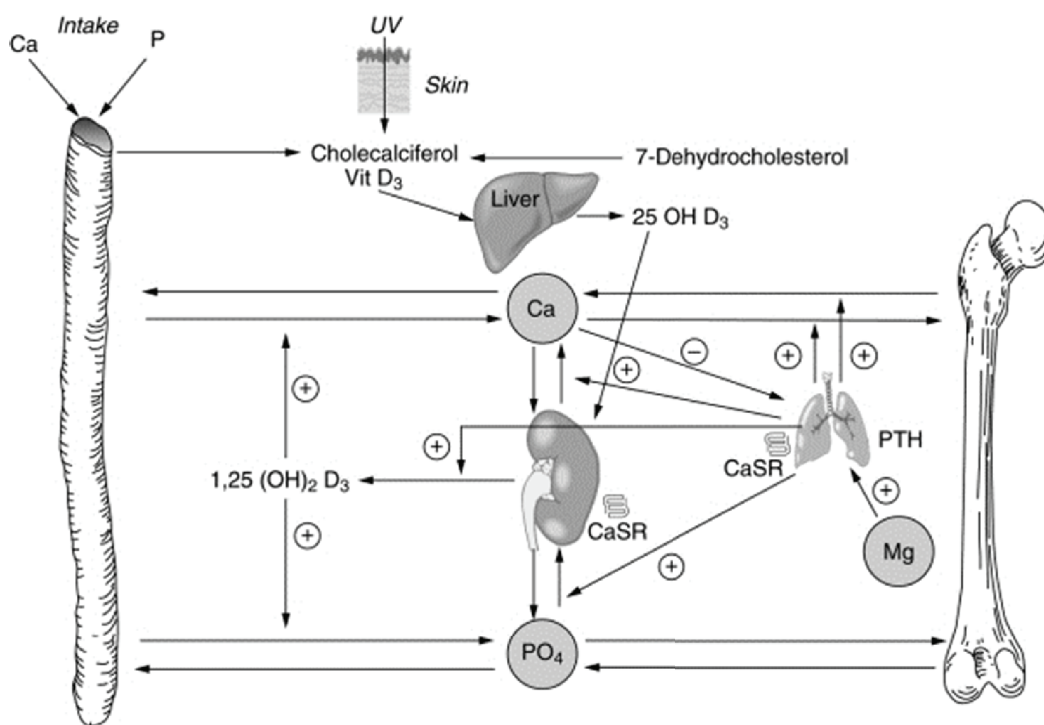


Рис. 1. Регуляция обмена кальция и фосфора

- зависит от концентрации Ca^{2+} в просвете кишечника;
- повышается при повышении концентрации осмотических веществ (например, сахаров).

- Активная:

- в двенадцатиперстной кишке;
- зависит от витамина D: $1,25(OH)_2$ витамин D повышает абсорбцию Ca^{2+} .

Кишечная абсорбция кальция определяет:

- Поступление кальция с пищей: повышенное потребление кальция с пищей повышает кишечную абсорбцию кальция; женское молоко и формула, обогащенная витамином D, усиливают кишечную абсорбцию кальция.

- Преждевременные роды ускоряют созревание кишечника.

- Недостаточное поступление Ca или P в пищу повышает синтез $1,25(OH)_2$ витамина D, что усиливает активную кишечную абсорбцию Ca.

- Жировая мальабсорбция. У новорожденных снижено образование солей желчных кислот, что приводит к снижению всасывания жиров. Свободные жирные кислоты связывают Ca в кишечнике, образуются нерастворимые мыла и нарушается абсорбция Ca.

ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПЕНИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Пренатальные факторы (рис. 2):

- Материнский дефицит витамина D приводит к низкому уровню витамина D у плода. Материнский дефицит витамина D, особенно зимой, ассоциирован с низким общим минеральным составом костей у детей и снижением внутриматочного роста длинных костей.

- Материнское курение, астеничное телосложение, низкое потребление с пищей кальция, повышенная физическая активность в III триместре беременности.

- Прием высоких доз магния во время беременности, преэклампсия, хориамнионит, плацентарные инфекции. Высокий уровень постнатального рахита наблюдается у новорожденных с ограничениями внутриматочного роста (ЗВУР) — хроническое повреждение плаценты может нарушить транспорт P.

- Выше риск остеопении у плодов мужского пола.

Постнатальные факторы:

- Ca^{2+} и P^+ .

- **Энтеральное питание низкой минерализации:**

- отсрочка начала энтерального питания, пролонгирование использования парентерального питания;

- вскармливание недоношенных необогащенным женским молоком;

- вскармливание недоношенных смесью для доношенных.

Женское молоко менее обогащено P, а донорское молоко содержит фосфора еще меньше, чем молоко матери при преждевременных родах. Пролонгированное использование необогащенного женского молока может привести к снижению уровня сывороточного P и нарушению его отложения в органическом матриксе кости. Необогащенное женское молоко не соответствует тому минеральному составу, который ребенок получал через плаценту

- **Недостаток механической стимуляции.**

Рост кости предполагает механическую стимуляцию, которая прерывается преждевременными родами, заболеваниями, угнетением, лекарствами, парезами (параличами).

- **Витамин D.** Дефицит витамина D может возникнуть у новорожденных, вскармливаемых необогащенным женским молоком, а также при:

- остеодистрофии;

- применении лекарств, таких как фенитоин, фенобарбитал, которые повышают метаболизм витамина D;

- псевдодефиците витамина D: отсутствие фермента $\alpha 1$ -гидроксилазы, резистентность тканей к витамину D.

Явный дефицит витамина D является редким у недоношенных младенцев в Соединенных Штатах. Основной причиной метаболических заболеваний костей у недоношенных является дефицит Ca и P, а не витамин D [6]. Все формулы для недоношенных и фортификаторы молока обеспечивают от 200 до 400 МЕ/день витамина D [7].

- **Мальабсорбция** витамина D и кальция может возникнуть у новорожденных с:

- холестатической желтухой;

- синдромом короткого кишечника.

- Постоянное **употребление лекарств**, которые повышают экскрецию минералов — мочегонные препараты, стероиды, $NaHCO_3$, метилксантины.



Рис. 2. Факторы риска развития остеопении недоношенных [5]

Клиническая картина остеопении недоношенных. Клинически остеопения начинается между 6-й и 12-й нед после рождения, обычно бессимптомно [5, 6].

Клинические признаки:

- низкий набор веса и сниженная скорость роста;
- рахит: замедление роста, лобные бугры, кра-ниотабес, размягчение краев родничка, разрастание эпифизов;
- переломы могут проявляться как боль при взятии на руки;
- сложности с дыханием, респираторные нарушения или невозможность отойти от вентиляционной под-держки из-за слабости дыхательной экскурсии.

Поздние клинические признаки (последствия остеопении):

- миопия недоношенных из-за нарушений формы черепа;
- в детстве дети отстают от сверстников в весе и росте при снижении общего минерального состава кости и плотности;
- повышена экскреция Ca^{2+} с мочой и риск метаболических нарушений (ДМН, уролитиаз).

Рентгенография. Чаще всего остеопения обнаруживается на рентгенограммах. Изменения появляются при снижении минерализации кости на 20—40%. Сначала визуализируются тонкие прозрачные кости, затем появляются изменения эпифизов длинных трубчатых костей, в запущенных случаях возможны переломы (рис. 3).

Ультразвуковая денситометрия имеет преимущества перед рентгеновским исследованием: легкая доступность и отсутствие радиационного облучения. Используют периферические участки, такие как пяточная кость и большеберцовая кость. Измеряются качественные и количественные характеристики кости: минерализация кости, кортикальная толщина. Чаще всего используется скорость распространения звука: у недоношенных она снижается с рождения до нормальных сроков родов (39—40-я нед). Это предполагает сниженный минеральный состав костей.

Биохимическое исследование крови [5]:

• Кальций не является полезным скрининг-тестом, так как новорожденные могут длительно поддерживать нормальный уровень Ca^{2+} за счет его мобилизации из костей. В норме — 1,8—2,6 ммоль/л.

- Фосфор:
 - менее 2 ммоль/л — риск остеопении;
 - менее 1,8 ммоль/л — остеопения с клиникой и рентгенологическими изменениями.
- Щелочная фосфатаза (ЩФ):
 - щелочная фосфатаза повышается у всех новорожденных в первые 2—3 нед жизни;
 - повышение щелочной фосфатазы в 5 раз выше нормальных значений у взрослых — риск остеопении (ЩФ > 500 IU/L);
 - оценивать вместе со снижением уровня P в крови.

Повышенные уровни ЩФ могут быть связаны как с активностью остеобластов, так и с активностью остеокластов. Использование специфичной костной изоформы не повышает чувствительности в диагностике остеопении:

- повышенные уровни ЩФ могут быть при активном росте, в период лечения рахита, при переломах, при дефиците меди;
- низкий уровень наблюдается при дефиците цинка, серьезной мальабсорбции и врожденной гипофосфатазии;
- ЩФ также находится в обратной взаимосвязи с уровнем P: высокий уровень более 1200 МЕ/л ассоциируются с низкорослостью у детей;
- изолированное повышение ЩФ без изменения Ca и P может наблюдаться при транзиторной гиперфосфатемии у новорожденных.

Биохимическое исследование мочи:

• Экскреция Ca и P с мочой. Недоношенные с ЭНМТ имеют повышенную экскрецию P с мочой, даже при снижении уровня P в сыворотке, что связано с незрелостью канальцев почек:

- Ca мочи/креатинин мочи: 95 перцентиль, более 3,8 ммоль/ммоль, снижается с возрастом;
- P мочи/креатинин мочи: 95 перцентиль, более 26,7 ммоль/ммоль, остается стабильным с возрастом.

• Реабсорбция P с мочой рассчитывается по формуле:

$$TRP (\%) = (1 - \frac{\text{фосфор мочи/креатинин мочи}}{\text{креатинин сыворотки/фосфор сыворотки}}) \times 100\%$$

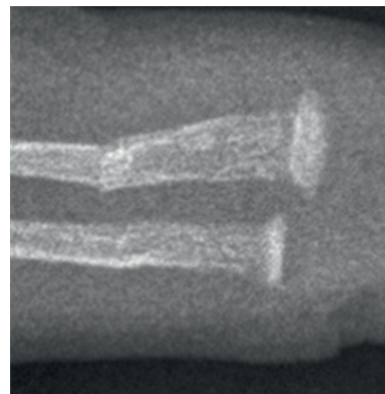
Диагностическое значение имеет повышение реабсорбции фосфатов более 95%.



Тонкие «прозрачные» кости



Чашеобразное расширение, неровные края и разрежение эпифизов длинных трубчатых костей



Переломы

Рис. 3. Рентгенологические изменения при остеопении недоношенных

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РИСКОМ ОСТЕОПЕНИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Обязательному обследованию подлежат недоношенные:

- с весом при рождении <1500 г;
- на сроке ≤ 28 нед;
- находящиеся на парентеральном питании >4 нед;

- получившие курс мочегонных или стероидов.

1. Определяют содержание Са, Р, ЩФ в сыворотке крови еженедельно:

- Если Р в сыворотке <1,8 ммоль/л и ЩФ >500 МЕ/л, исследуют реабсорбцию фосфатов с мочой (ТРФ).
- Если ТРФ > 95%, добавляют фосфаты.
- Если уровень Р в крови не увеличивается, а ЩФ продолжает расти, добавляют витамин D.

2. Контроль рентгенограмм должен проводиться 1 раз 3—4 нед.

3. Лечение.

• Лучше предупредить поражение костей у недоношенных, а не лечить его. Поэтому необходимо свести к минимуму факторы риска развития остеопении, где это только возможно, например, избегать длительных курсов ненужной терапии.

• Необходимо поощрять ежедневные пассивные упражнения, где бы ребенок ни находился (в том числе в отделении реанимации новорожденных).

• Проводить контроль лекарственной терапии, при необходимости, ограничить/отменить диуретики и стероиды.

• Контроль адекватного потребления Са и Р после рождения [8]:

- Са рекомендуется в количестве 100—160 мг/кг/сут (Rigo J., 2007);

- Р рекомендуется в количестве 60—75 мг/кг/сут (Rigo J., 2007).

• Адекватное питание [9—11]:

- раннее энтеральное питание, снижение продолжительности парентерального питания;

- обогащение грудного молока, использование специальной смеси для недоношенных;

- после выписки кормить специально разработанными формулами для недоношенных или промежуточными формулами и обогащенным минералами женским молоком.

4. Профилактика остеопении недоношенных [12]:

• витамин D для беременной. Достаток витамина важен для предотвращения дефицита у плода [13, 14]:

- необходимо использовать специализированные продукты для беременной и кормящей женщины, обогащенные витамином D (например, «Мама и Я», Нестле);

- съедать одну порцию лосося 3 раза в нед;

- пребывание на солнце (руки, лицо) в течение 5—15 мин 2—3 раза в нед;

- увеличение времени может потребоваться для лиц со смуглой кожей;

- суточная доза витамина D для беременной составляет 200 МЕ в день.

• Ежедневный прием витамина D для недоношенных новорожденных составляет 400 МЕ [5, 10]. При этом учитывается характер питания и вес ребенка (таблица).

Дозировки витамина D у недоношенных

Питание	Вес при выписке	Доза витамина D
Преимущественно грудное молоко	Все до 1 года	400 МЕ
Грудное молоко + фортификатор	Все	Нет
Смесь для недоношенных	<6,2 кг ≥6,2 кг (объем смеси 1000 мл)	200 МЕ Нет
Смесь для доношенных	<4,2 кг ≥4,2 кг (объем смеси 750 мл)	200 МЕ Нет

• Мальабсорбция. У младенцев с риском холестаза и мальабсорбции нужно дополнительно назначать:

- жирорастворимые витамины;

- использовать специализированные формулы для усорения абсорбции жиров.

• Ежедневно проводить механическую стимуляцию путем пассивных упражнений для улучшения костной минерализации.

Прогноз. При адекватной профилактике и лечении минерализация костей у недоношенных догоняет доношенных новорожденных к 6 мес после родов. Долгосрочное наблюдение таких пациентов показало, что рост костей и рост детей в более старшем возрасте выравнивается (ближе к 5—6 годам).

ЛИТЕРАТУРА

1. Osteopenia in extremely low birth weight infants / A. Horsman, S. Ryan, P. Congdon [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1989. — Vol. 64. — P.485—488.
2. Dabiezies, E. Fractures in very low birth weight infants with rickets / E. Dabiezies, P. Warren // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1997. — Vol. 335. — P.233—239.
3. Bone mineralization in former very low birthweight infants fed either human milk or commercial formula: one year follow-up observation / S. Abrams, R. Schanler, R. Tsang [et al.] // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114 — P.1041—1044.
4. Sparks, J. Human intrauterine growth and nutrition accretion / J. Sparks // Semin. Perinatol. — 1984. — Vol. 8. — P.74—93.
5. Osteopenia of prematurity: national survey and review of practice / C.M. Harrison [et al.] // Acta Paediatr. — 2008. — Vol. 97. — P.407—413.
6. Johnson, C.B. Neonatal rickets: metabolic bone disease of prematurity / C.B. Johnson // Neonatal. Netw. — 1991. — Vol. 9. — P.13—17.
7. Nutritional Needs of Preterm Infant. Pediatric Nutrition Handbook / R.E. Kleinman, ed. — American Academy of Pediatrics Elk Grove (IL). — 6th ed. — 2009. — P.76—112.
8. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants / J. Rigo [et al.] // Acta Paediatr. — 2007. — Vol. 96. — P.969—974.
9. De Curtis, M. Enteral nutrition in preterm infants. Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition / M. De Curtis, J. Rigo; S. Guandalini, ed. — London: Taylor & Francis, 2004. — 599 p.
10. European Society for Paediatrics Gastroenterology. Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants / C. Agostoni [et al.] / J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010. — Vol. 50 — P.1—9.
11. Rauch, F. Skeletal development in premature infants. a review of bone physiology beyond nutritional aspects / F. Rauch, E. Schoenau // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2002. — Vol. 86. — P.82.
12. Wagner, C. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents: section on Breastfeeding, Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics /

C. Wagner, F. Greer // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122, № 5. — P.1142—1152.

13. *Lapillonne, A.* Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 74. — P.71—75.
14. Low Maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study / P. Mahon [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2009. — Vol. 24. — P.663—668.

REFERENCES

1. Osteopenia in extremely low birth weight infants / A. Horsman, S. Ryan, P. Congdon [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1989. — Vol. 64. — P.485—488.
2. *Dabezijs, E.* Fractures in very low birth weight infants with rickets / E. Dabezijs, P. Warren // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1997. — Vol. 335. — P.233—239.
3. Bone mineralization in former very low birthweight infants fed either human milk or commercial formula: one year follow-up observation / S. Abrams, R. Schanler, R. Tsang [et al.] // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114 — P.1041—1044.
4. *Sparks, J.* Human intrauterine growth and nutrition accretion / J. Sparks // Semin. Perinatol. — 1984. — Vol. 8. — P.74—93.
5. Osteopenia of prematurity: national survey and review of practice / C.M. Harrison [et al.] // Acta Paediatr. — 2008. — Vol. 97. — P.407—413.
6. *Johnson, C.B.* Neonatal rickets: metabolic bone disease of prematurity / C.B. Johnson // Neonatal. Netw. — 1991. — Vol. 9. — P.13—17.
7. Nutritional Needs of Preterm Infant. Pediatric Nutrition Handbook / R.E. Kleinman, ed. — American Academy of Pediatrics Elk Grove (IL). — 6th ed. — 2009. — P.76—112.
8. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants / J. Rigo [et al.] // Acta Paediatr. — 2007. — Vol. 96. — P.969—974.
9. *De Curtis, M.* Enteral nutrition in preterm infants. Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition / M. De Curtis, J. Rigo; S. Guandalini, ed. — London: Taylor & Francis, 2004. — 599 p.
10. European Society for Paediatrics Gastroenterology. Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants / C. Agostoni [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010. — Vol. 50 — P.1—9.
11. *Rauch, F.* Skeletal development in premature infants. a review of bone physiology beyond nutritional aspects / F. Rauch, E. Schoenau // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2002. — Vol. 86. — P.82.
12. *Wagner, C.* Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents: section on Breastfeeding, Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics / C. Wagner, F. Greer // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122, № 5. — P.1142—1152.
13. *Lapillonne, A.* Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 74. — P.71—75.
14. Low Maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study / P. Mahon [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2009. — Vol. 24. — P.663—668.

© О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, С.В. Думова, А.С. Фоктова, 2013

УДК 616.6-003.261-053.31

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА ЧУГУНОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, тел. 8-903-722-75-70, e-mail: ol_chugunova@mail.ru

МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА ШУМИХИНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: marina.shumikhina@gmail.com

СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА ДУМОВА, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: s-dumova16@mail.ru

АННА СЕРГЕЕВНА ФОКТОВА, аспирант кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: anilina@mail.ru

Реферат. Статья посвящена вопросам патогенеза, диагностики, особенностям клинического течения инфекции органов мочевой системы (ИОМС) у новорожденных и детей раннего возраста. Подробно рассматриваются подходы к терапевтической коррекции и профилактике обострений инфекционно-воспалительного процесса. Подчеркивается значение нарушений клеточного энергообмена и развития нефросклероза у детей с рецидивирующей ИОМС, что требует наряду с применением антибиотиков и уроантисептиков включения в терапию энерготропных и антисклеротических препаратов.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, новорожденные, дети, лечение.

PATTERN OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN NEWBORN AND INFANCY, FEASIBILITY OF THERAPEUTICS

OLGA L. CHUGUNOVA, MARINA V. SHUMIKHINA, SVETLANA V. DUMOVA, ANNA S. FOKTOVA

Abstract. This paper is about pathogenesis, diagnostics and special aspects of clinical progression of urinary tract infection (UTI) in newborn and infants. Therapeutic treatment and prophylactics of recurrences of infection described

detailed. Value of cellular power interchange and progression of nephrosclerosis in children with recurrent UTI has marked, that is why including of anabolic and antisclerotic together with antibiotic medications is necessary.

Key words: urinary tract infection, newborn, children, treatment.

На долю инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы (ОМС) приходится большинство из нозологических форм нефропатий в детском возрасте. Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном нарастании частоты инфекции органов мочевой системы в детском возрасте. Среди детей раннего возраста (первых трех лет жизни) эта патология встречается чаще, чем острая респираторная инфекция [1, 2, 3].

Возникновению патологии ОМС у детей раннего возраста способствует морфофункциональная незрелость почек, особенно при наличии у ребенка обструктивных уропатий, инфекции, гипоксических состояний, предшествующих реанимационных мероприятий [1, 4]. Малосимптомность и неспецифичность клинических проявлений заболеваний почек и мочевыводящих путей у новорожденных и детей первых трех лет жизни затрудняет своевременную их диагностику, что способствует хронизации процесса из-за позднего проведения адекватной терапевтической коррекции [5, 6, 7]. Особенностью заболеваний почек у новорожденных и грудных детей является своеобразный фон — морфологическая незрелость почечной ткани и недифференцированность нефронов в функциональном отношении [8, 9]. У новорожденных детей стали чаще встречаться латентные формы нефропатий, поздно диагностируемые и рано приводящие к развитию хронической болезни почек и инвалидизации пациентов. Гипоксия и наступающие вследствие этого расстройства микроциркуляции в почечной ткани, являются одним из ведущих факторов развития инфекционно-воспалительного процесса в почках [5].

Большое влияние на формирование нефропатий у детей оказывают **нарушения клеточного энергообмена** при различных патологических процессах. Изучение нарушений клеточного энергообмена особенно важно у новорожденных и детей раннего возраста, так как митохондриальные дисфункции усугубляют течение патологического процесса и способствуют склерозированию почечной ткани. Митохондриальные нарушения — обширная группа патологических состояний, определяющихся нарушениями структуры и функций митохондрий и связанных с патологией митохондриального или ядерного генома [10]. Воздействие лекарственных препаратов, неблагоприятных факторов окружающей среды, длительное течение заболевания могут вызывать оксидативное повреждение митохондрий, приводя к их различным дисфункциям. Нарушения клеточной энергетики способствуют развитию полисистемных поражений. В первую очередь, страдают наиболее энергозависимые органы и ткани: нервная мышечная системы, эндокринные органы, тубулярные отделы нефрона. Проявления патологических состояний этих органов и систем могут быть выражены в различной степени: от повышенной утомляемости в рамках синдрома хронической усталости до тяжелых органических поражений органов и систем (кардиомиопатии, гипопаратиреоз, проксимальная тубулопатия, болезни соединительной ткани). Изменения митохондрий являются существенным компонентом патогенеза нефропатий, что необходимо учитывать в терапии [11].

Трудности определения локализации патологического процесса, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, явились причиной появления в отечественной и зарубежной литературе термина «инфекция органов мочевой системы» (ИОМС), под которым понимается инфицированность и воспалительные изменения любых отделов мочевой системы без специального указания на ее уровень (мочевыводительный тракт или почечная паренхима) [1].

Шифры по МКБ-10 заболеваний, относящихся к группе инфекции мочевой системы:

N10. Острый тубулоинтерстициальный нефрит (включает острый инфекционный интерстициальный нефрит — пиелонефрит).

N11. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (включает хронический инфекционный интерстициальный нефрит — пиелонефрит).

N11.0. Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.

N11.1. Хронический обструктивный пиелонефрит (включает хронический пиелонефрит, связанный с аномалией; перегибом; обструкцией; стриктурой лоханочно-мочеточникового соединения, тазового сегмента мочеточника).

N11.8. Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты (включает необструктивный хронический пиелонефрит).

N12. Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный, как острый, так и хронический (включает пиелонефрит БДУ).

N30. Цистит.

N30.0. Острый цистит.

N30.1. Интерстициальный цистит (хронический).

N30.2. Другой хронический цистит.

N30.8. Другие циститы.

N30.9. Цистит неуточненный.

N39.0. Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

R39.3. Инфекция мочевых путей новорожденного.

P00.1. Поражения плода и новорожденного, обусловленные болезнями почек и мочевых путей матери.

Инфекция органов мочевой системы, объединяющая пиелонефрит (ПН), инфекцию мочевыводящих путей (ИМВП), цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию, обнаруживается у новорожденных наиболее часто из всех нефропатий (в 37% случаев) [12].

Пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы, канальцев и интерстиция, проявляющаяся картиной инфекционного заболевания, особенно у детей раннего возраста, характеризующаяся лейкоцитурией и бактериурией и обязательным нарушением функционального состояния почек. Согласно исследованиям J. Winberg (1988) [13], в перечне наиболее значимых заболеваний почек в индустриально развитых странах пиелонефрит занимает первое место и встречается у детей первого года жизни с частотой 1:100. В последние годы пиелонефрит относят к инфекционному (бактериальному) варианту тубулоинтерстициального нефрита, что нашло отражение в шифрах по МКБ-10 болезней мочевой системы.

Цистит — воспалительное заболевание мочевого пузыря. Особенности анатомического строения стенки мочевого пузыря у детей раннего возраста, способствующие возникновению цистита:

- малый объем мочевого пузыря;
- более тонкая слизистая и меньшее (по сравнению со взрослыми) развитие желез слизистого слоя;
- богатая васкуляризация стенки;
- разрастание интерстициальной ткани;
- слабое развитие мышечной оболочки и сфинктеров;
- короткий интрамуральный отдел мочеточников.

Эквивалентом дизурических явлений у новорожденного ребенка могут быть выраженное беспокойство перед мочеиспусканием и во время него, плач, натуживание, покраснение лица, прерывистость мочеиспускания, слабость мочевого струи [14].

Асимптоматическая бактериурия характеризует течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы преимущественно у новорожденных детей, проявляющаяся бактериурией без лейкоцитурии и протекающая без выраженной клиники. Асимптоматическая бактериурия (АБ) нередко диагностируется у относительно здоровых новорожденных при отсутствии клинических и лабораторных (лейкоцитурии) признаков инфекционно-воспалительного заболевания. При АБ придается большая значимость состоянию иммунного статуса. Патогенез АБ достаточно сложен, в последнее время высказывается мнение о ее эндогенном происхождении. Источником бактериурии может становиться кишечник. Асимптоматическая бактериурия является фактором риска формирования пиелонефрита и др. [15].

Классификация инфекции мочевой системы (Winberg, 1987)

Уровень поражения.

Инфекция верхних мочевых путей (пиелонефрит).

Инфекция нижних мочевых путей (цистит, уретрит).

Клинические проявления.

Симптоматическая.

Бессимптомная (изолированная бактериурия).

Наличие факторов, осложняющих течение и способствующих рецидивированию инфекции мочевой системы.

Осложненная.

Неосложненная.

Течение:

острое;

хроническое:

а) редко рецидивирующее;

б) часто рецидивирующее;

в) непрерывно рецидивирующее.

В периоде новорожденности ПН чаще встречается у мальчиков, в грудном возрасте частота заболевания у детей обоего пола примерно одинакова. С увеличением возраста ПН встречается у девочек в 6—10 раз чаще, чем у мальчиков, что объясняется особенностями мочевых путей девочек [1, 15].

Этиология. По данным различных авторов, этиологическим фактором развития пиелонефрита у детей первых трех лет жизни чаще всего являются различные штаммы кишечной палочки (до 75%), реже обнаруживаются клебсиелла, протей, энтерококки, стафилококк и др. Однако развитие ПН определяется не только количественными характеристиками бактериурии, но и

особенностями микро- и макроорганизма. Уропатогенные штаммы микробов отличаются способностью к адгезии (прилипанию) к эпителию мочевыводящих путей. Для них характерны высокие темпы роста. Затяжное и рецидивирующее течение пиелонефрита может быть связано с воздействием микоплазм, хламидий, грибов рода *Candida*. У детей раннего возраста пиелонефрит развивается, как правило, при нарушении уродинамики или нестабильности цитомембран. Большое значение в возникновении ПН у детей имеет нейрогенная дисфункция мочевого пузыря [1, 2, 14, 16]. Дисрегуляция системы кишечного микробиоценоза со снижением колонизационной резистентности кишечника и увеличением условно-патогенной флоры считается одним из научно обоснованных механизмов инфицирования мочевого тракта у детей первых трех лет жизни [1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Особенности макроорганизма в известной степени определяют высокий риск инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы. Прежде всего — это наличие малых или больших врожденных аномалий ОМС и нарушения уродинамики. Установлено, что в 90,3% случаев в основе развития ПН лежат морфологические аномалии развития мочевого тракта. В связи с этим понятен интерес исследователей к изучению врожденных пороков развития ОМС, составляющих от 1/10 до 1/3 всех аномалий органов в популяции [1, 15]. Однако наличие обструкций в мочевой системе не всегда реализуется в ПН, а только в условиях неблагоприятных внешних воздействий [21]. Известно большое разнообразие различных мутагенов, тератогенов, включая ряд лекарственных препаратов, оказывающих губительное влияние на развитие плода в целом и ОМС в частности. На возникновение пиелонефрита у новорожденных влияют такие предрасполагающие факторы, как позднее прикладывание к груди, ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание. Исследователями доказано, что бактериальные инфекции ОМС у новорожденных чаще возникают при нарушении микрофлоры кишечника.

Патогенез. Наиболее характерным для детского возраста является восходящий путь проникновения инфекции в мочевую систему. Гематогенное инфицирование свойственно новорожденным и детям первых месяцев жизни со сниженным иммунитетом. Убедительных данных о наличии лимфогенного пути передачи инфекции до настоящего времени нет. Важным фактором, способствующим развитию инфекции мочевой системы, является периуретральная колонизация. Периуретральная флора, представленная в основном грамотрицательными бактериями, включает микроорганизмы, преимущественно вызывающие инфекцию мочевыводящей системы у детей раннего возраста: *Escherichia coli* — 40—60—90%, *Klebsiella* — 7—20%, *Proteus mirabilis* — 9—16%. Грамположительная кокковая флора (энтерококки, стафилококки, стрептококки) при симптоматической бактериурии определяется в 10—20% случаев. Нередко встречаются ассоциации микроорганизмов (*E. coli* + *Proteus*, *E. coli* + *Klebsiella*, *E. coli* + *Enterococci*), вирусная инфекция (аденовирусы, энтеровирусы Коксаки В и др.) [15, 18]. Микроорганизмы также могут проникать в мочевой пузырь, минуя уретру, путем так называемой транслокации из кишечника [22]. Исследования последних лет свидетельствуют о генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям органов мочевой системы. Мутации ге-

нов Рах2 и АТ2 приводят к формированию врожденных аномалий мочевого системы как на органном, так и на тканевом уровне, что, в свою очередь, снижает местную резистентность к инфекции и способствует развитию воспаления [22, 23, 24, 25]. Тем не менее ведущее значение в развитии микробно-воспалительного процесса в почках имеют нарушения уродинамики, из них наиболее часто встречается пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) [14, 26, 27].

Клиническая картина. Наиболее часто пиелонефрит у детей раннего возраста протекает латентно, без явных клинических проявлений или малосимптомно, что приводит к поздней диагностике, когда уже имеют место тяжелые повреждения почечной паренхимы, и формируется хроническая почечная недостаточность (ХПН) [1, 12, 28, 29]. Возможность латентного течения пиелонефрита во многом объясняется снижением иммунных сил детского организма, способствующим скрытому развитию болезненного процесса. В раннем возрасте ребенок склонен к генерализации инфекции. Дети раннего возраста вызывают особое беспокойство в плане развития ИОМС в связи с малосимптомностью течения, а также более высоким уровнем потенциального развития повреждения почечной ткани. Быстрая и значительная деструкция ткани у новорожденных является следствием даже острого воспалительного пиелонефритического процесса. Тем не менее исследования последних лет подтверждают, что ранняя диагностика и адекватная терапия инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденных и детей первого года жизни предотвращает дальнейшее повреждение почек и тем самым уменьшает вероятность хронизации процесса и инвалидизации пациентов [1, 6, 30, 31].

ИОМС в неонатальном периоде редко течет изолированно, и клиническая картина у новорожденных обычно обусловлена сопутствующей патологией. У больных данной возрастной группы нередко отсутствуют симптомы, характерные для инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС у детей старшего возраста. В клинике большинства новорожденных доминируют неспецифические признаки: симптомы интоксикации, субфебрилитет, слабое сосание, недостаточная прибавка массы, дисфункция кишечника.

Клиническая картина ПН у детей раннего возраста достаточно полиморфна (табл. 1). Первые симптомы чаще появляются на 2—4-й нед жизни. У новорожденных детей в постренимационном периоде забо-

левания ОМС редко бывают изолированными. Яркая их клиническая картина возникает обычно только вследствие грубых пороков развития почек. На первый план выступают симптомы поражения ЦНС, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [1, 5, 7, 15, 16].

Диагностика. Основными лабораторными анализами, подтверждающими течение ПН, являются:

1) *общий анализ мочи*, в котором выявляются лейкоцитурия от 15—20 в поле зрения (что более характерно для патологии дистальных отделов мочевой системы) до сплошь все поля зрения (наиболее часто встречается при пиелонефрите), бактериурия, а также отмечается нейтральная или щелочная реакция мочи, мутность мочи, наличие солей, умеренная протеинурия от следовой до 0,0 г/л (однако при пороках развития почек, наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса протеинурия может быть более выраженной);

2) *посев мочи*, где наиболее часто высеваемым возбудителем является кишечная палочка, реже встречаются клебсиелла, синегнойная палочка, протей;

3) *общий анализ крови*, в котором подтверждается воспалительный характер патологического процесса: лейкоцитоз и ускорение СОЭ.

Для ИОМС прежде всего характерна бактериурия. Рост более 100 000 колониеобразующих единиц (КОЕ) в свежесобранной моче является основным отличием истинной бактериурии от простой контаминации.

Оценка результатов посева мочи у детей раннего возраста:

- за рубежом у детей первого года жизни распространено исследование мочи, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря. Любой рост бактерий, выявляемый при данном методе забора мочи, считается значимым в плане развития инфекции мочевой системы. В России данный метод не нашел широкого распространения;

- диагностически значимым является выделение 1000 КОЕ в мл мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря;

- при выделении микроорганизма в монокультуре из свежесобранной мочи (собранный в стерильную емкость при свободном мочеиспускании) в титре $>10^5$ КОЕ в мл, этот возбудитель может считаться этиологически значимым, даже в случае отсутствия характерной клинической картины ИМС;

Таблица 1

Особенности клинической картины пиелонефрита у детей

Признаки	Дети первого года жизни	Дети старшего возраста
Дебют заболевания	Преобладание симптомов общеинфекционного характера	Сочетание симптомов общеинфекционного характера, болевого и дизурического синдромов
Симптомы интоксикации	Выражены вплоть до нейротоксикоза	Зависят от характера течения, возраста, наличия обструкции
Менингеальные знаки	Возможны	Крайне редко
Лихорадка	Фебрильная, реже субфебрильная, возможны беспричинные подъемы температуры	Фебрильная, реже субфебрильная, часто беспричинные подъемы температуры
Срыгивание, рвота	Частые срыгивания, возможна рвота	Рвота при выраженной интоксикации
Боли в животе, поясничной области	Эквивалент боли — беспокойство	Присутствуют
Нарушение мочеиспускания	Учащенное или редкое, вплоть до острой задержки мочи	Недержание мочи, редкое или учащенное, безболезненное
Кишечный синдром	Нередко, чаще в дебюте заболевания	Редко
Гепатолиенальный синдром	У 1/3 детей	Редко

- если образец взят у ребенка с симптомами инфекции органов мочевой системы или на фоне приема антибактериальных препаратов, то выделение возбудителя даже в титре $>10^2$ КОЕ/мл может считаться этиологически значимым;

- у новорожденных этот уровень не достигается в связи с более коротким временем присутствия бактерий в моче, поэтому повторный высев одного и того же возбудителя у детей первых трех месяцев жизни, независимо от количества, должен рассматриваться как бактериурия, особенно при наличии других симптомов ИОМС [30, 32, 33].

Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования мочи является сбор анализов до начала антибактериальной терапии. Отсутствие бактериурии при проведении посевов может быть связано с влиянием антибактериальной терапии, образованием L-форм, наличием микроорганизмов, не выявляемых при обычном микробиологическом исследовании [12, 16].

К дополнительным методам обследования детей относят выявление более редких возбудителей инфекции (хламидии, микоплазма, уреоплазма, грибы, микобактерии туберкулеза), исследование гуморального и клеточного иммунитета. Также дополнительными исследованиями, позволяющими определить пиелонефритический процесс, являются:

- 1) биохимическое исследование мочи, выявляющее нарушения канальцевых функций почек (снижение ацидоамминогенеза, оксалурия, уратурия, фосфатурия и кальциурия);

- 2) биохимический анализ крови, позволяющий определять степень активности воспалительного процесса и функцию почек (белок, фракции, мочевины, С-реактивный белок);

- 3) ультразвуковое исследование почек, выявляющее аномалии развития почек. По данным УЗИ отмечается также увеличение почек, снижение (в острую фазу) или повышение эхогенности паренхимы почек, осуществляется оценка интрааренальной гемодинамики (дуплексное доплеровское сканирование и доплерография почечных сосудов). Высокая чувствительность метода позволяет выявить инфилтративно-склеротические процессы в почечной паренхиме на ранних этапах и обеспечивает возможность длительного динамического наблюдения за больными пиелонефритом [22, 34, 35];

- 4) при цистографии устанавливается наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса и клапана задней уретры; по данным урографии и реносцинтиграфии почек определяется нарушение функции почек [16, 30, 32, 33, 36]. В частности, результаты исследования А. Ноберман и соавт. [37], подтвердили высокую распространенность уродинамических нарушений у детей раннего возраста — у 39% детей с ИОМС был обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс;

- 5) динамическая нефросцинтиграфия проводится для визуализации и оценки функционального состояния почек (степени перфузии органа, скорости клубочковой фильтрации, выделительной функции). Статическую скintiграфию рекомендуют для определения количества функционирующей паренхимы, наличия очаговых образований (рубцов) в почке, позволяющих диагностировать рефлюкс-нефропатию [37, 38].

Исследователями последних лет было обращено внимание на значительное повышение уровня прокаль-

цитонина (PCT) в плазме у детей с ИМС [39]. У детей с нефросклерозом концентрация его в плазме в 1,5 раза превышает таковую у больных без структурных изменений в почках. Тем не менее у новорожденных детей прокальцитонин в первую очередь является маркером системной воспалительной реакции.

Наибольшие трудности у новорожденных детей представляет дифференциальная диагностика ПН с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП). В данном вопросе важную роль играет определение энзимии и уровня бета-2-микроглобулина (Б-2-МГ) в крови и моче, поскольку без вовлечения в процесс почечной ткани активность ферментов и нарастание значений Б-2-МГ у пациентов с ИМВП выражены незначительно. При ПН повышается активность всех ферментов мочи, за исключением холинэстеразы (ХЭ). Наиболее выражен уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 6 раз превышает норму), а также гамма-глутамилтрансферазы (γ -ГТ) (в 3 раза). Обращает на себя внимание значительное увеличение содержания Б-2-МГ в моче (в 20—25 раз) при повышении его в сыворотке крови только в 1,3 раза [12].

Инфекция мочевыводящих путей — инфекционно-воспалительное заболевание нижних отделов мочевой системы, не затрагивающее почки, которое можно диагностировать у детей неонатального периода при выявлении только мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, протеинурии и бактериурии, у которых не было изменений по данным рентгенологических и ультразвуковых методов исследования метаболических нарушений, не отмечались изменения воспалительного характера в анализе крови, а также не было нарастания энзимии и увеличения уровня Б-2-МГ в крови и моче. В случае обнаружения нарушения уродинамики, наличия аномалий развития почек, воспалительных изменений в крови, мочевого синдрома, бактериурии, метаболических изменений, снижения концентрационной функции почек, выявления значительной ферментурии и повышения Б-2-МГ в моче можно предположить развитие вторичного (обструктивного) **пиелонефрита**. Основные дифференциально-диагностические признаки инфекции верхних и дистальных отделов мочевой системы представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Основные дифференциально-диагностические признаки инфекции верхних и дистальных отделов мочевой системы

Инфекция дистальных отделов мочевой системы (ИМВП)	Инфекция верхних отделов мочевой системы (пиелонефрит)
<i>Клинические симптомы</i>	
Температура отсутствует или субфебрильная	Высокая температура
Поллакиурия, дизурия, странгурия	Боли в пояснице или в животе
Симптомы интоксикации не выражены	Симптомы интоксикации выражены
<i>Лабораторные симптомы</i>	
СОЭ < 20 мм/ч	СОЭ > 20 мм/ч
Лейкоцитоз не выражен	Нейтрофильный лейкоцитоз
СРБ отрицательный	СРБ положительный
Уровень лактатдегидрогеназы в моче соответствует норме	Ферментурия — повышение уровня лактатдегидрогеназы в моче
Уровень бета-2-микроглобулина в моче не превышает норму	Увеличение уровня бета-2-микроглобулина в моче

Дети раннего возраста с ИОМС должны находиться под пристальным вниманием педиатров и нефрологов в связи с недостаточными клиническими проявлениями, кроме лихорадки, и более высоким уровнем потенциального развития повреждения почечной ткани, чем у старших детей.

Американской Академией педиатров (1999) были разработаны следующие рекомендации по диагностике и лечению ИОМС у новорожденных и детей раннего возраста:

1) наличие ИОМС должно быть заподозрено у всех детей в возрасте от 2 мес до 2 лет с необъяснимой лихорадкой и проведено обследование;

2) детям раннего возраста с необъяснимой лихорадкой (без катаральных явлений) рекомендуется достаточно быстро назначать антимикробную терапию (до получения результатов посева мочи), а при выраженной степени интоксикации, дегидратации и снижении способности перорального усвоения питания — парентеральное введение антибактериальных средств;

3) сбор мочи для посева у детей первого года жизни рекомендовано осуществлять через катетеризацию мочевого пузыря, а также методом надлобковой пункции (данный метод используется за рубежом, но не нашел широкого применения в нашей стране);

4) при отсутствии положительного клинического ответа у детей раннего возраста с ИОМС на проводимую в течение 2 сут антимикробную терапию необходимо повторное исследование мочи;

5) дети в возрасте от 2 мес до 2 лет с ИОМС, получавшие парентеральное введение антибиотика, должны после этого пройти 7—14-дневный курс пероральной антибактериальной терапии;

6) после 7—10-дневного курса антибактериальной терапии и санации мочи, детям раннего возраста с ИОМС необходимо получать антимикробные препараты в терапевтических или профилактических дозах в течение 3—4 нед [30].

Лечение ИОМС у детей раннего возраста

В ближайшие 3 мес после первого эпизода ИОМС рецидивируют у большей части пациентов, в связи с

чем нередко требуется проведение повторных курсов антибактериальной терапии. От того, насколько правильно выбрана стартовая антимикробная терапия ИОМС, зависят в конечном итоге эффективность лечения и прогноз болезни [38]. Основное место в терапии ИОМС занимают антибактериальные препараты широкого спектра действия, способные подавлять как грам-отрицательную, так и грамположительную флору в первую очередь цефалоспорины II и III поколения и защищенные пенициллины [16, 17, 30, 32, 33, 40]. Дозы антибактериальных препаратов для лечения ИОМС у детей раннего возраста представлены в табл. 3, 4.

Возможна «ступенчатая» схема лечения (один препарат назначается сначала парентерально, а затем перорально) [2, 16]. По результатам ряда исследований, у детей раннего возраста за последние несколько лет преобладающей является грамотрицательная флора, малочувствительная к цефалоспорином II поколения, что диктует необходимость постоянного мониторинга микрофлоры мочи для коррекции антибактериальной терапии. Необходимым звеном рациональной терапии ИОМС является определение чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам. При необходимости производится смена антибактериального препарата. Курс лечения при пиелонефрите составляет 10—14 дней, при цистите — 7 дней [16, 32, 36].

Профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы. После окончания антибактериальной терапии и санации мочи рекомендуется назначение уроантисептиков. У детей раннего возраста наиболее часто применяется фурагин в дозе 6—8 мг/кг в сут на 2—4 нед. При наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса большинство исследователей склоняется к длительной антимикробной терапии в профилактических дозах, например нитрофурантоин 1—2 мг/кг однократно в сутки. Остается дискуссионным вопрос о необходимости детям с атакой пиелонефрита, но имеющим нормальные реносцинтиграфию и цистографию, получать длительно профилактические дозы антимикробных препаратов.

Таблица 3

Антибактериальные препараты для перорального применения при ИОМС у детей первых 2 лет жизни

Антибактериальный препарат	Суточная доза
Амоксициллин	20—40 мг/кг в сут (в 3 приема)
Амоксиклав	по 0,5 ч. л. суспензии (3 раза в сут)
Сульфаниламиды: триметоприм/сульфометоксазол (детям старше 1 мес жизни)	6—12 мг/кг триметоприма, 30—60 мг/кг сульфаметоксазола в сут (в 2 приема)
Цефиксим	8 мг/кг в сут (в 2 приема)
Цефалексин	50—100 мг/кг в сут (в 4 приема)

Таблица 4

Антибиотики для парентерального введения, применяемые при ИОМС у детей первых 2 лет жизни

Антибиотик	Суточная доза
Цефтриаксон (роцефин)	75 мг/кг в сут (кратность введения каждые 24 ч)
Цефотаксим (клафоран)	75—150 мг/кг в сут (кратность — каждые 6 ч)
Цефтазидим (фортум)	50—150 мг/кг в сут (кратность — каждые 6 ч)
Цефазолин	50 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Гентамицин*	5,5 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Тобрамицин	5 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Амоксициллин	50—100 мг/кг в сут (кратность — каждые 8 ч)
Амоксиклав	30 мг/кг в сут (кратность — каждые 12 ч)

* Гентамицин является нефро- и ототоксичным антибиотиком, применяется с большой осторожностью, под контролем уровня креатинина сыворотки крови, у детей, не имеющих нарушений почечных функций.

Профилактика может быть рекомендована детям младше 6 мес жизни с повторяющимися эпизодами ИОМС и детям с ПМР [32, 33, 36, 40]. В табл. 5 указаны основные препараты, применяемые для профилактики ИОМС у детей раннего возраста.

Таблица 5

Препараты, наиболее часто применяемые для профилактики ИОМС у детей раннего возраста

Название лекарства	Доза	Не применять
Нитрофурантоин	1—2 мг/кг/сут	—
Триметоприм-сульфаметоксазол	2 мг/кг/сут по триметоприму	У детей моложе 1 мес жизни
Цефалексин	2—3 мг/кг/сут	—

При антибактериальной терапии рекомендуется применение десенсибилизирующих препаратов и препаратов, способствующих восстановлению микрофлоры кишечника [16].

Детям старше 1 года жизни, при отсутствии аллергических реакций, назначается курс противорецидивной фитотерапии. Имеются сведения об эффективности клюквенного сока при лечении инфекции мочевой системы. D. Zafrigi и соавт. обнаружили, что клюквенный сок препятствует адгезии *E. coli* (штаммы *P-fimbriae* и *1-fimbriae*) к уроэпителию [41].

При развитии интеркуррентных заболеваний необходимо проведение противорецидивного курса уроантисептиками и фитотерапии [2]. Однако при многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании влияния первичного ПМР и антибактериальной профилактики обострений пиелонефрита на формирование нефросклероза, проведенном E.H. Garin и соавт. в 2006 г., были получены противоречивые данные. При обследовании 218 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет через год после первой атаки пиелонефрита было установлено, что ПМР легкой и средней степени не влиял на частоту обострений воспалительного процесса в мочевой системе и не способствовал формированию нефросклероза. Также не было получено убедительных данных о положительном эффекте антибактериальной профилактики обострений инфекции на частоту рецидивов заболевания и образование рубцов в почечной паренхиме [42].

По данным российских исследователей [11, 43], при течении хронического пиелонефрита у детей определяется выраженное снижение активности митохондриальных ферментов, что свидетельствует о развитии тканевой гипоксии и вторичного дефицита L-карнитина, в связи с чем рекомендуется вводить в общепринятые терапевтические схемы препараты элькар 50—100 мг/кг сут, капли «Береш плюс» по 1 капле на 1 кг в сут, витамин B₆ 2 мг/кг в сут месячным курсом. Препараты целесообразно назначать после санации мочи и исчезновения симптомов интоксикации. При течении ИОМС на фоне ПМР или формирующейся рефлюкс-нефропатии в схемы энергокоррекции добавляется цитохром С по 2—4 мл в сут в/в или в/м с интервалом 2—3 дня № 10. При лечении пиелонефрита у детей раннего возраста необходимо учитывать, что почти в 70% случаев начало болезни связано с формированием хронического цистита, нередко протекающего латентно, в 49% случаев — с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипоплигиперрефлекторному типу. В 45% пиелонефрит

развивается при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР) и имеет затяжное или хроническое течение [43]. При затяжном течении пиелонефрита в раннем возрасте рекомендуется проведение полного нефро-урологического обследования с целью выявления признаков функциональной или органической обструкции. УЗИ почек можно делать во время активности инфекционно-воспалительного процесса, при этом необходимо учитывать, что нормальные результаты антенатальной сонографии не исключают наличия врожденных пороков развития ОМС. Микционная цистография и экскреторная урография проводятся не ранее, чем через 1—2 нед после стихания воспалительного процесса. Урографию можно проводить начиная с 3-недельного возраста ребенка. Если результаты обследования оказались отрицательными, рекомендуется исследование мочи на микоплазму, уреоплазму, хламидии с введением в терапию (при положительных результатах) антибиотиков из группы макролидов [30, 32]. Тем не менее нет идеального протокола для наблюдения детей после перенесенной ИОМС; если вести «агрессивный протокол» (с проведением полного рентгеноурологического обследования), то большая доля выявления ПМР и предотвращения сморщивания, но в то же время исследователи указывают высокую стоимость и лекарственную нагрузку на пациента уросептиками [36].

Следующие правила могут помочь сократить риск возникновения ИМС у детей раннего возраста:

- 1) устранение расстройств мочеиспускания и запоров;
- 2) потребление адекватного количества жидкости;
- 3) режим принудительных мочеиспусканий.

Терапия обструктивного пиелонефрита проводится совместно с детским урологом. Решается вопрос о показаниях к оперативному вмешательству. I—II и III степени ПМР многие годы подвергаются консервативному ведению, в основе которого лежит главным образом длительная профилактика уросептиками. Мероприятия, направленные на нормализацию функции нижних мочевых путей, являются частью лечения больного ПМР. В том числе проводится эндоскопическая коррекция ПМР трансуретральным подслизистым введением различных материалов [44]. В последние годы показаниями к оперативному лечению ПМР служат высокая степень рефлюкса (IV—V) и непрерывно рецидивирующее течение пиелонефрита. Показанием к оперативному лечению в раннем возрасте являются все виды обструктивных уропатий, приводящие к задержке созревания почечной ткани, развитию вторичного пиелонефрита, который может приводить к возникновению уросепсиса.

Необходимо учитывать, что в раннем возрасте пиелонефрит протекает при выраженной нестабильности цитомембран и дисметаболических нарушений, поэтому уже через 3—4 дня после начала антибактериальной терапии целесообразно совместное назначение нижеперечисленных антиоксидантов и мембраностабилизаторов курсом не менее месяца: 1) витамин E 2 мг/кг 1 раз в сут в дневное время;

- 2) витамин B₆ 1 мг/кг 1 раз в сут в утреннее время;
- 3) ксидифон 2% раствор по 1 ч. л. 3 раза в день перед едой [6].

Пробиотики применяются после окончания антибактериальной терапии, а специфические фаги — при

длительном высеивании однотипного возбудителя из кишечника и мочи.

Появление у детей неонатального периода, особенно у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией после реанимационного лечения, даже малой грибковой инфекции (кожа, слизистые, грибы в моче), является показанием для назначения флуконазола в дозе 6 мг/кг для профилактики генерализации кандидозной инфекции. Наряду с этим следует проводить более углубленное обследование мочевой системы, включающее УЗИ почек и цистографию. Лечебные дозы флуконазола у новорожденных составляют 8—12 мг/кг в сут перорально или парентерально в течение 4—6 нед под контролем клинических и биохимических анализов крови, общих анализов мочи, результатов посева мочи [45].

Наиболее благоприятно протекает течение **пиелонефритического процесса** в случае ранней его диагностики, адекватной терапии и отсутствии грубых пороков развития почек (типа мультикистоза, поликистоза и гидронефроза). У 76,5% пациентов с инфекцией ОМС на фоне профилактических и лечебных мероприятий наблюдалась длительная клинико-лабораторная ремиссия пиелонефритического процесса [6, 12]. Проведение УЗИ почек детям начиная с рождения позволяет рано диагностировать пиелозктазию, гипоплазию и начинающуюся гидронефротическую трансформацию почек. В дальнейшем выявленный по данным цистографии ПМР, на фоне которого развился пиелонефрит, должен подвергаться лечению еще на первом году жизни.

План диспансерного наблюдения детей с ИОМС:

- Осмотры: педиатр — 1 раз в 1—2 мес; нефролог — 1 раз в 3 мес.
- Анализы мочи: клинический — 1 раз в 1 мес и при интеркуррентных заболеваниях;
- лечение вульвита, уретрита и др.;
- длительность наблюдения — 6 мес.

Примерная схема диспансерного наблюдения детей с пиелонефритом:

- Осмотры: педиатр — 1 раз в мес в течение первого года, далее — 1 раз в 3 мес; нефролог — 1 раз в 3 мес в течение первого года, далее 1 раз в 6 мес (при снижении почечных функций — 1 раз в 3 мес); окулист — 1 раз в 6 мес.

- Анализы мочи: клинический — 1 раз в 10—14 дней в течение первых 6 мес, затем — 1 раз в мес и при интеркуррентных заболеваниях; посев мочи — 1 раз в 3—6 мес; биохимическое исследование мочи — 1 раз в 6—12 мес.

- Анализы крови: клинический — 1 раз в 6 мес и при интеркуррентных инфекциях; биохимический — 1 раз в год.

- Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря: по показаниям от 1 раза в мес до 1 раза в 3—6 мес.

- Рентгеноурологическое обследование — по показаниям.

Основные пути оздоровления: режим, диета, этапный метод лечения, при интеркуррентных заболеваниях — курс уросептиков 5—7 дней.

Снятие с учета не ранее, чем через 5 лет полной клинико-лабораторной ремиссии после обследования в нефрологическом стационаре.

Таким образом, особенности организма новорожденного способствуют нередко быстрому прогрес-

сированию воспалительного процесса с развитием некротических и склеротических изменений в почечной ткани и других органах. Однако, по мнению большинства исследователей, при этом у новорожденных наблюдается и высокая пластичность, позволяющая при ранней диагностике и своевременном вмешательстве предотвратить неблагоприятные последствия, если они не определяются генетическими факторами. У детей от 2 мес до 2 лет жизни с лихорадкой всегда необходимо помнить о возможности развития ИОМС (частота этого заболевания в этой группе около 5%), несмотря на минимальные клинические проявления, кроме лихорадки, из-за возможности более быстрого повреждения почечной ткани, чем у старших детей. Диагноз базируется на правильном сборе мочи и ее посева, общий анализ мочи помогает лишь заподозрить диагноз. Визуализирующие методы необходимо применять всем детям с ИОМС. Однако остается дискуссионным вопрос, надо ли детям с перенесенным пиелонефритом, но имеющим нормальные цистографию и реносцинтиграфию, получать длительно профилактические дозы антимикробных препаратов. Стратегия диагноза и лечения зависит от врача, который будет назначать антибактериальную терапию незамедлительно или дожидаться результатов посева.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова, М.С.* Детская нефрология / М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. — Л.: Медицина, 1989. — 456 с.
2. *Barratt, M.* Pediatric Nephrology/ M. Barratt, E. Avner, W. Harmon. — 4th ed. — Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. — 1412 p.
3. *Zorc, J.* Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections / J. Zorc, D. Kiddoo, K. Shaw // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18 (2). — P.417—422.
4. *Клембовский, А.И.* Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте / А.И. Клембовский // Педиатрия. — 1989. — № 1. — С.53—60.
5. *Маковецкая, Г.А.* К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г.А. Маковецкая, Т.В. Козлова // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1—2. — С.51—54.
6. *Чугунова, О.Л.* Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение / О.Л. Чугунова, С.В. Думова // Фармакотерапия детских болезней: руководство для врачей / под общ. ред. А.Д. Царегородцева. — М.: МИА, 2010. — С.724—734.
7. *Чугунова, О.Л.* Заболевания почек и мочевой системы / О.Л. Чугунова // Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С.553—582.
8. *Антонов, А.Г.* Гомеостаз новорожденного / А.Г. Антонов, Е.Е. Бадюк, Ю.А. Тилькиджи. — Л.: Медицина, 1984. — 184 с.
9. *Длоуга, Г.* Онтогенез почки / Г. Длоуга, И. Кршечек, Ю.В. Наточин. — Л.: Наука, 1981. — 184 с.
10. *Сухоруков, В.С.* Гетерогенность и клинико-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.С. Сухоруков. — М., 1998. — 54 с.
11. *Клембовский, А.И.* Митохондриальные дисфункции при нефропатиях у детей / А.И. Клембовский // Материалы второго съезда педиатров-нефрологов России. — М., 2000. — С.151—154.
12. *Чугунова, О.Л.* Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Л. Чугунова. — М., 2001. — 56 с.

13. *Winberg, J.* Clinical Pyelonephritis of Infancy an often Overlooked Renal disease / J. Winberg // Bull. Int. Pediatr. Ass. — 1988. — Vol. 8, № 3. — P.285—295.
14. *Лопаткин, Н.А.* Детская урология: руководство / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев. — М.: Медицина, 1986. — 496 с.
15. *Папаян, А.В.* Неонатальная нефрология: руководство / А.В. Папаян, И.С. Стяжкина. — СПб.: Питер, 2002. — 448 с.
16. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе, Л.П. Гаврюшова. — М., 2002. — 48 с.
17. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения (АРМИД): пособие для врачей / под ред. Л.С. Страчунского, Н.А. Коровиной. — М., 2002. — 22 с.
18. Современные представления об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / А.А. Вялкова, О.В. Бухарин, В.А. Гриценко [и др.] // Нефрология и диализ. — 2001. — № 3 (4). — С.463—469.
19. *Campanella, S.* Urinary tract infection / S. Campanella, T. Kara // Starship Children's Healths Clinical Guideline. — 2007. — № 11. — P.1—6.
20. *Chon, C.H.* Pediatric urinary tract infections / C.H. Chon, F.C. Lai, D. Shortliffe // Pediatric Clinics of North America. — 2001. — Vol. 48. — P.6—8.
21. *Кириллов, В.И.* Клинико-патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии пиелонефрита у детей раннего возраста / В.И. Кириллов // Педиатрия. — 1990. — № 2. — С.24—31.
22. *Серова, Г.А.* Инфекция мочевой системы у детей (обзор литературы) / Г.А. Серова, С.С. Паунова // Нефрология и диализ. — 2007. — Т. 9, № 1. — С.4—8.
23. *Dressler, G.* Pax2 in development and renal disease / G. Dressler, A. Woolf // Int. J. Dev. Biol. — 1999. — Vol. 43. — P.463—468.
24. *Niimura, F.* The renin-angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract / F. Niimura, V. Kon, I. Ichikawa // Curr. Opin. Pediatr. — 2006. — Vol. 18 (2). — P.161—166.
25. Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage / M. Ruiz-Ortega, V. Esteban, Y. Suzuki [et al.] // J. Kidney Int. Suppl. — 2003. — Vol. 86. — P.21—26.
26. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study / K. Ismaili, M. Hall, A. Piepsz [et al.] // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 148 (2). — P.222—227.
27. *Sillen, U.* Vesicoureteral reflux in infants / U. Sillen // Ped. Nephrol. — 1999. — Vol. 13. — P.355—361.
28. *Van Dyck, M.* Chronic renal failure in infants: effect of strict conservative treatment on growth / M. Van Dyck, S. Sidler, W. Proesmans // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P.759—762.
29. *Warady, B.A.* Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // Pediatric Nephrology. — 2007. — Vol. 22. — P.1199—2009.
30. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection / D.A. Bergman, R.D. Baltz, J.R. Cooley [et al.] // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103 (4). — P.843—852.
31. *Таболин, В.А.* Современное состояние вопроса перинатальной и неонатальной патологии почек / В.А. Таболин, И.Н. Кучинский // Заболевания почек у детей раннего возраста: сб. «Труды II МОЛГМИ-1980». — 1980. — Т. CLVI, вып. 31. — С.9—19. — (Сер. Педиатрия).
32. Urinary Tract Infection In Children (Diagnosis, Treatment And Long-Term Management) / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK (Clinical Guideline). — August 2007. — 137 p. — URL: <http://nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54NICEGuideline.pdf>
33. American Academy of Pediatrics: Section on Urology Response to New Guidelines for the Diagnosis and Management of UTI. — Pediatrics. — March, 2012. — URL: <http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml>
34. Ультразвуковое исследование почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей / Е.Б. Ольхова, Е.М. Копылова, О.А. Пачес, С.Ю. Никитина // Эхография. — 2001. — № 2 (2). — С.201—211.
35. *Tsai, J.-D.* Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening / J.-D. Tsai, F.-Y. Huang, T.-C. Tsai // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Vol. 12. — P.206—209.
36. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation / C. La Scola, C. De Mutiis, I.K. Hewitt [et al.] // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131 (3). — P.665—671.
37. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children / A. Hoberman, M. Charron, R.W. Hickey [et al.] // I-N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348 (2). — P.195—202.
38. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study / S.J. Vernon, M.G. Coulthard, H.J. Lambert [et al.] // BMJ. — 1997. — Vol. 315. — P.905—908.
39. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection / C. Prat, J. Dominguez, D. Rodrigo [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003. — Vol. 22 (5). — P.438—442.
40. *Sermin, A.S.* Managing urinary tract infections / A.S. Sermin, K.M. Tej // Pediatr. Nephrol. — 2011. — Vol. 26. — P.1967—1976.
41. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated Escherichia coli to eucaryotic cells / D. Zafiriri, I. Ofek, R. Adar, M. Pocino [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. — 1989. — Vol. 33 (1). — P.92—98.
42. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study / E.H. Garin, F. Olavarria, Nieto V. Garcia, B. Valenciano [et al.] // Pediatr. — 2006. — Vol. 117 (3). — P.626—632.
43. *Яковлева, С.В.* Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Яковлева. — М., 2002. — 18 с.
44. *Elmore, J.M.* Dextranomer / hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure / J.M. Elmore, H.C. Scherz, A.J. Kirsch // J. Urol. — 2006. — Vol. 175 (2). — P.712—715.
45. *Самсыгина, Г.А.* Эволюция возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных / Г.А. Самсыгина, М.А. Корнюшин, О.Б. Чечкова // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С.10—14.

REFERENCES

1. *Ignatova, M.S.* Detskaya nefrologiya / M.S. Ignatova, Yu.E. Vel'tischev. — L.: Medicina, 1989. — 456 s.
2. *Barratt, M.* Pediatric Nephrology/ M. Barratt, E. Avner, W. Harmon. — 4th ed. — Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. — 1412 p.
3. *Zorc, J.* Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections / J. Zorc, D. Kiddoo, K. Shaw // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18 (2). — P.417—422.
4. *Klembovskii, A.I.* Displasticheskie osnovy razvitiya nefropatii v det'skom vozraste / A.I. Klembovskii // Pediatrya. — 1989. — № 1. — S.53—60.
5. *Makoveckaya, G.A.* K voprosu o boleznyah почек u novorozhdennykh i detei pervykh mesyacev zhizni / G.A. Makoveckaya, T.V. Kozlova // Nefrologiya i dializ. — 2000. — Т. 2, № 1—2. — S.51—54.
6. *Chugunova, O.L.* Osobennosti zaboolevani organov mochevoi sistemy u detei rannego vozrasta i ih lechenie / O.L. Chugunova, S.V. Dumova // Farmakoterapiya detskih boleznei: rukovodstvo dlya vrachei / pod obsch. red. A.D. Caregorodceva. — М.: MIA, 2010. — S.724—734.

7. *Chugunova, O.L.* Zabolevaniya pochek i mochevoi sistemy / O.L. CHugunova // Neonatologiya. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.N. Volodina. — M.: GEOTAR-Media, 2007. — S.553—582.
8. *Antonov, A.G.* Gomeostaz novorozhdenного / A.G. Antonov, E.E. Badyuk, Yu.A. Tyl'kidzhi. — L.: Medicina, 1984. — 184 s.
9. *Dlouga, G.* Ontogenez pochki / G. Dlouga, I. Krshechek, YU.V. Natochin. — L.: Nauka, 1981. — 184 s.
10. *Suhorukov, V.S.* Geterogenost' i kliniko-morfologicheskaya neodnorodnost' mitohondrial'noi patologii u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / V.S. Suhorukov. — M., 1998. — 54 s.
11. *Klembovskii, A.I.* Mitohondrial'nye disfunkcii pri nefropatiyah u detei / A.I. Klembovskii // Materialy vtorogo s'ezda pediatrov-nefrologov Rossii. — M., 2000. — S.151—154.
12. *Chugunova, O.L.* Porazhenie organov mochevoi sistemy v perinatal'nom i neonatal'nom periode (novye tehnologii v diagnostike, ocenke effektivnosti lecheniya i prognoze): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / O.L. CHugunova. — M., 2001. — 56 s.
13. *Winberg, J.* Clinical Pyelonephritis of Infancy an often Overlooked Renal disease / J. Winberg // Bull. Int. Pediatr. Ass. — 1988. — Vol. 8, № 3. — P.285—295.
14. *Lopatkin, N.A.* Detskaya urologiya: rukovodstvo / N.A. Lopatkin, A.G. Pugachev. — M.: Medicina, 1986. — 496 s.
15. *Papayan, A.V.* Neonatal'naya nefrologiya: rukovodstvo / A.V. Papayan, I.S. Styazhkina. — SPb.: Piter, 2002. — 448 s.
16. Protokol diagnostiki i lecheniya pielonefrita u detei / N.A. Korovina, I.N. Zaharova, E.B. Mumladze, L.P. Gavryushova. — M., 2002. — 48 s.
17. Prakticheskie rekomendacii po antibakterial'noi terapii infekcii mochevoi sistemy vnebol'nichnogo proishozhdeniya (ARMID): posobie dlya vrachei / pod red. L.S. Strachunskogo, N.A. Korovinoi. — M., 2002. — 22 s.
18. Sovremennye predstavleniya ob etiologii mikrobnovospalitel'nyh zabolevanii organov mochevoi sistemy u detei / A.A. Vyalkova, O.V. Buharin, V.A. Gricenko [i dr.] // Nefrologiya i dializ. — 2001. — № 3 (4). — S.463—469.
19. *Campanella, S.* Urinary tract infection / S. Campanella, T. Kara // Starship Children's Healths Clinical Guideline. — 2007. — № 11. — P.1—6.
20. *Chon, C.H.* Pediatric urinary tract infections / C.H. Chon, F.C. Lai, D. Shortliffe // Pediatric Clinics of North America. — 2001. — Vol. 48. — P.6—8.
21. *Kirillov, V.I.* Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie immunokorrigiruyushei terapii pielonefrita u detei rannego vozrasta / V.I. Kirillov // Pediatriya. — 1990. — № 2. — S.24—31.
22. *Serova, G.A.* Infekciya mochevoi sistemy u detei (obzor literatury) / G.A. Serova, S.S. Paunova // Nefrologiya i dializ. — 2007. — T. 9, № 1. — S.4—8.
23. *Dressler, G.* Pax2 in development and renal disease / G. Dressler, A. Woolf // Int. J. Dev. Biol. — 1999. — Vol. 43. — P.463—468.
24. *Niimura, F.* The renin-angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract / F. Niimura, V. Kon, I. Ichikawa // Curr. Opin. Pediatr. — 2006. — Vol. 18 (2). — P.161—166.
25. Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage / M. Ruiz-Ortega, V. Esteban, Y. Suzuki [et al.] // J. Kidney Int. Suppl. — 2003. — Vol. 86. — P.21—26.
26. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study / K. Ismaili, M. Hall, A. Piepsz [et al.] // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 148 (2). — P.222—227.
27. *Sillen, U.* Vesicoureteral reflux in infants / U. Sillen // Ped. Nephrol. — 1999. — Vol. 13. — P.355—361.
28. *Van Dyck, M.* Chronic renal failure in infants: effect of strict conservative treatment on growth / M. Van Dyck, S. Sidler, W. Proesmans // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P.759—762.
29. *Warady, B.A.* Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // Pediatric Nephrology. — 2007. — Vol. 22. — P.1199—2009.
30. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection / D.A. Bergman, R.D. Baltz, J.R. Cooley [et al.] // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103 (4). — P.843—852.
31. *Tabolin, V.A.* Sovremennoe sostoyanie voprosa perinatal'noi i neonatal'noi patologii pochek u detei rannego vozrasta: sb. «Trudy II MOLGMI-1980». — 1980. — T. CLVI, vyp. 31. — S.9—19. — (Ser. Pediatriya).
32. Urinary Tract Infection In Children (Diagnosis, Treatment And Long-Term Management) / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK (Clinical Guideline). — August 2007. — 137 p. — URL: <http://nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54NICEguideline.pdf>
33. American Academy of Pediatrics: Section on Urology Response to New Guidelines for the Diagnosis and Management of UTI. — Pediatrics. — March, 2012. — URL: <http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml>
34. Ul'trazvukovoe issledovanie pochek pri puzyrnomochetochnikovom refluksu u detei / E.B. Ol'hova, E.M. Kopylova, O.A. Paches, S.Yu. Nikitina // Ehografiya. — 2001. — № 2 (2). — S.201—211.
35. *Tsai, J.-D.* Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening / J.-D. Tsai, F.-Y. Huang, T.-C. Tsai // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Vol. 12. — P.206—209.
36. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation / C. La Scola, C. De Mutiis, I.K. Hewitt [et al.] // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131 (3). — P.665—671.
37. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children / A. Hoberman, M. Charron, R.W. Hickey [et al.] // I-N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348 (2). — P.195—202.
38. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study / S.J. Vernon, M.G. Coulthard, H.J. Lambert [et al.] // BMJ. — 1997. — Vol. 315. — P.905—908.
39. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection / C. Prat, J. Dominguez, D. Rodrigo [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003. — Vol. 22 (5). — P.438—442.
40. *Sermin, A.S.* Managing urinary tract infections / A.S. Sermin, K.M. Tej // Pediatr. Nephrol. — 2011. — Vol. 26. — P.1967—1976.
41. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated Escherichia coli to eucaryotic cells / D. Zafriri, I. Ofek, R. Adar, M. Pocino [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. — 1989. — Vol. 33 (1). — P.92—98.
42. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study / E.H. Garin, F. Olavarria, Nieto V. Garcia, B. Valenciano [et al.] // Pediatr. — 2006. — Vol. 117 (3). — P.626—632.
43. *Yakovleva, S.V.* Osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniya zabolevanii organov mochevoi sistemy u detei rannego vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / S.V. Yakovleva. — M., 2002. — 18 s.
44. *Elmore, J.M.* Dextranomer / hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure / J.M. Elmore, H.C. Scherz, A.J. Kirsch // J. Urol. — 2006. — Vol. 175 (2). — P.712—715.
45. *Samsygina, G.A.* Evolyuciya vzbuditelei gnoinovospalitel'nyh zabolevanii novorozhdennyh / G.A. Samsygina, M.A. Kornushin, O.B. Chechkova // Pediatriya. — 1997. — № 3. — S.10—14.

КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПО ВЕДЕНИЮ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНСЕНСУСА. ПЕРЕСМОТР 2013 ГОДА

ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА СТЕПАНОВА, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843) 562-52-66; e-mail: kafped@yandex.ru
АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843) 562-52-66, e-mail: safina_asia@mail.ru.

Реферат. Рассматриваются основные аспекты перинатальной помощи при респираторном дистресс-синдроме недоношенных новорожденных согласно Европейским согласительным рекомендациям в пересмотре 2013 года.

Ключевые слова: недоношенные, респираторный дистресс-синдром, пренатальная помощь, стабилизация в родильном зале, терапия сурфактантом, респираторная поддержка.

PERINATAL COMPREHENSIVE STRATEGY FOR MANAGEMENT OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PRETERM INFANTS: BASIC POINTS OF THE EUROPEAN CONSENSUS. 2013 UPDATE

OLGA A. STEPANOVA, ASIA I. SAFINA

Abstract. The lecture discusses the main aspects of the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants of the according to the European Consensus Guidelines — 2013 Update.

Key words: prematurity, respiratory distress syndrome, prenatal care, delivery room stabilization, surfactant therapy, respiratory support.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных — самостоятельная нозологическая форма (шифр по МКБ-10 — P22.0), клинически проявляющаяся в виде дыхательной недостаточности в результате развития первичных ателектазов, интерстициального отека легких и гиалиновых мембран, в основе проявления которых лежит дефицит сурфактанта, проявляющийся в условиях дисбаланса кислородного и энергетического гомеостаза [9].

Респираторный дистресс-синдром [синонимы — болезнь гиалиновых мембран (БГМ), синдром дыхательных расстройств (СДР)] — наиболее частая причина возникновения дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде [2]. Распространенность его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении. По данным EuroNeoNet 2010 г., она составляет у детей 24—25 нед гестации 92%, у детей 26—27 нед гестации — 88%, у детей 28—29 нед гестации — 76%, у детей 30—31 нед гестации — 57% [12].

РДС является одним из самых частых и тяжелых заболеваний раннего неонатального периода у недоношенных детей и на долю его приходится примерно 25% среди всех умерших, а у детей, родившихся на 26—28-й нед гестации, эта цифра достигает 80% [4, 6, 7, 9].

Этиология. Еще в начале XX в. были описаны патологические изменения в незрелом легком, которые связывали с поверхностно активным веществом (К. Hochheim, К. Neergaard). В 1956 г. J. Clements выделил сурфактант, а в 1959 г. M. Avery и J. Mead установили причину респираторного дистресс-синдрома у не-

доношенных новорожденных — дефицит сурфактанта в легких. Концепция о том, что основу развития РДС у новорожденных составляет структурно-функциональная незрелость легких и системы сурфактанта в настоящее время остается ведущей, и ее позиции укрепились после того, как появились данные об успешном применении экзогенного сурфактанта [3, 7, 9, 14].

Сурфактант — мономолекулярный слой на поверхности раздела между альвеолами и воздухом, основная функция которого заключается в снижении поверхностного натяжения альвеол и препятствии спадению альвеол на выдохе. Синтезируется сурфактант альвеолоцитами II типа. Человеческий сурфактант состоит примерно на 90% из липидов и на 5—10% из протеинов. Основную функцию — снижение поверхностного натяжения и препятствие спадению альвеол на выдохе — выполняют поверхностно-активные фосфолипиды. Кроме того, сурфактант защищает альвеолярный эпителий от повреждений и способствует мукоцилиарному клиренсу, обладает бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов и стимулирует макрофагальную реакцию в легких; участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких [7].

Альвеолоциты II типа начинают вырабатывать сурфактант у плода с 20—24-й нед внутриутробного развития. Система сурфактанта созревает к 35—36-й нед внутриутробного развития. Особенно интенсивный выброс сурфактанта на поверхность альвеол происходит в момент родов, что способствует первичному расправлению легких.

Первичный дефицит сурфактанта может быть обусловлен низкой активностью ферментов синтеза, энергетической недостаточностью или усиленной его деградацией. Созревание альвеолоцитов II типа задерживается при наличии у плода гиперинсулинемии и ускоряется под воздействием хронической внутриутробной гипоксии, обусловленной такими факторами, как гипертония беременных, задержка внутриутробного развития. Синтез сурфактанта стимулируют глюкокортикоиды [13], тиреоидные гормоны, эстрогены, адреналин и норадреналин.

Основными этиологическими факторами возникновения РДС являются дефицит образования сурфактанта, разрушение сурфактанта, незрелость легочной ткани, развивающиеся на фоне недоношенности, внутриутробных инфекций, внутриутробной гипоксии и асфиксии, диабетической фетопатии, острой кровопотери у матери в родах, ВЖК, гипофункции щитовидной железы, гиповолемии, охлаждения.

РДС поражает главным образом, но не исключительно, недоношенных детей [4]. Наиболее часто РДС возникает у недоношенных с гестационным возрастом менее 34 нед. Факторами риска по развитию РДС среди новорожденных, родившихся в более поздние сроки, и доношенных являются сахарный диабет у матери, многоплодная беременность, изосерологическая несовместимость крови матери и плода, внутриутробные инфекции, кровотечения в связи с отслойкой или предлежанием плаценты, кесарево сечение до начала родовой деятельности, гипоксия плода и асфиксия новорожденного [3, 6, 7].

Патогенез РДС. При дефиците сурфактанта дыхательные пути с узким просветом и альвеолы спадаются при каждом выдохе, приводя к прогрессирующему ателектазированию легких. Белковый экссудат и эпителиальный детрит, образовавшиеся в результате повреждения клеток, скапливаются в дыхательных путях. Это ведет к уменьшению общей емкости легких. При окрашивании гистологических препаратов этот материал приобретает характерный вид зоинофильных «гиалиновых мембран», дающих основание для установления патолого-анатомического диагноза болезни гиалиновых мембран.

При дефиците или сниженной активности сурфактанта повышается проницаемость альвеолярных и капиллярных мембран, развивается застой крови в капиллярах, диффузный интерстициальный отек и перерастяжение лимфатических сосудов; происходит спадение альвеол и формирование ателектазов. Вследствие этого уменьшается функциональная остаточная емкость легких, дыхательный объем и жизненная емкость легких. Как следствие, увеличивается работа дыхания, происходит внутрилегочное шунтирование крови, нарастает гиповентиляция легких. Этот процесс приводит к развитию гипоксемии, гиперкапнии и ацидоза [3, 7].

На фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности возникают нарушения функции сердечно-сосудистой системы: вторичная легочная гипертензия с право-левым шунтом через функционирующие фетальные коммуникации, транзиторная дисфункция миокарда правого и/или левого желудочков, системная гипотензия. Гипоксия обуславливает нарушение функции ЦНС (гипоксически-ишемические и гипоксически-геморрагические поражения ЦНС). В тяжелых случаях возможно развитие шока, некротизирующего энтероколита, ДВС-синдрома.

Клинические признаки и симптомы. Классическая картина РДС характеризуется стадийностью развития клинических и рентгенологических симптомов, появляющихся через 2—8 ч после рождения: постепенное учащение дыхания, раздувание крыльев носа, «дыхание трубача», появление звучного стонущего выдоха, ретракция грудины, цианоз, угнетение ЦНС. Ребенок стонет, чтобы удлинить выдох, благодаря чему происходит реальное улучшение альвеолярной вентиляции. При неадекватном лечении происходит снижение АД, температуры тела, усиливаются мышечная гипотония, цианоз и бледность кожных покровов, развивается ригидность грудной клетки. При развитии в легких необратимых изменений могут появиться и нарастать общие отеки, олигурия. Аускультативно в легких выслушивается ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы. Как правило, наблюдаются признаки сердечно-сосудистой недостаточности [9].

В зависимости от морфофункциональной зрелости ребенка и тяжести дыхательных нарушений, клинические признаки дыхательных расстройств могут встречаться в различных комбинациях и иметь разную степень выраженности. Клинические проявления РДС у недоношенных с массой тела менее 1500 г и гестационным возрастом менее 32 нед имеют свои особенности: отмечается более пролонгированное развитие симптомов дыхательной недостаточности, своеобразная очередность проявления симптомов. Самые ранние признаки — разлитой цианоз на багровом фоне, затем вздутие грудной клетки в передневерхних отделах, позже — втяжение нижних межреберий и западение грудины. Нарушение ритма дыхания чаще всего проявляется в виде приступов апноэ, нередко наблюдается судорожное и парадоксальное дыхание. Для детей с экстремально низкой массой тела такие признаки, как раздувание крыльев носа, звучный выдох, дыхание трубача, выраженная одышка, не характерны [9].

Клиническая оценка тяжести дыхательных нарушений проводится по шкалам Сильвермана (Silverman) и Даунса (Downes). Предпочтение отдается последней, позволяющей оценить не только выраженность работы дыхания, но и степень гипоксического синдрома.

Рентгенологическая картина РДС (БГМ). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечаются характерные признаки: диффузное снижение прозрачности легочных полей, границы сердца плохо дифференцируются, ретикулогранулярный рисунок, полосы просветления в области корня легкого («воздушная» бронхограмма). Степень выраженности этих признаков зависит от стадии и тяжести заболевания [5, 9, 11].

Типичными **сопутствующими РДС заболеваниями** являются периинтравентрикулярные кровоизлияния, церебральная (перивентрикулярная) лейкомаляция, персистирующий *ductus arteriosus* (открытый артериальный проток — ОАП), ретинопатия недоношенных, а также острые и хронические легочные осложнения, такие как синдромы альвеолярной утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема легких) и бронхолегочная дисплазия (БЛД) [1].

Европейский консенсус по тактике ведения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных — комплексная перинатальная стратегия с позиции доказательной медицины. Европейские согласительные рекомендации по ведению

РДС у недоношенных новорожденных разработаны в 2007 г. под эгидой Европейской ассоциации по перинатальной медицине Европейской группой экспертов по неонатологии; были пересмотрены в 2010 и 2013 гг. [4, 12]. Консенсусное руководство по тактике ведения РДС охватывает все разделы перинатальной помощи и включает в себя рекомендации по проведению пренатальной профилактики РДС, стабилизации в родильном зале; по тактике применения препаратов сурфактанта, респираторной [применение кислорода; метода, создающего постоянное положительное давление в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP); механической искусственной вентиляции легких (ИВЛ)] и поддерживающей терапии.

Основные положения Европейского руководства по тактике ведения РДС у недоношенных детей в пересмотрах 2007 и 2010 гг. были учтены в рекомендациях Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины и в методическом письме Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21.04.2010 г. «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям». Это способствовало унификации лечебно-диагностических подходов к ведению пациентов с РДС [8, 10].

Руководство основано на новейшей доказательной базе из последних обзоров Cochrane и медицинской литературы. Европейский консенсус по лечению РДС недоношенных пересмотра 2013 г. основан на данных исследований, опубликованных с 2010 по 2012 г. В ходе исследований с позиции доказательной медицины изучались роль антенатального введения стероидов, применение кислорода и продленного раздувания легких, раннее применение CPAP, применение сурфактанта, применение механической ИВЛ.

Несмотря на последние достижения в области перинатальной тактики ведения РДС новорожденных, существует еще ряд противоречий. Убедительно доказана роль антенатального применения стероидов в профилактике РДС, но по-прежнему не ясно влияние повторных курсов на риск неблагоприятных исходов в ближайшей и отдаленной перспективе. Многие практические методики стабилизации недоношенных новорожденных при рождении не являются основанными на доказательной медицине, в том числе использование кислорода и продленного раздувания легких. Заместительная терапия сурфактантом имеет решающее значение при ведении РДС, но оптимальный препарат, доза и время введения при различных сроках гестации не до конца определены. Кроме того, раннее использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) изменило показания для профилактического введения сурфактанта. Респираторная поддержка в виде механической вентиляции может быть жизнесохраняющей, но может вызвать повреждение легких, поэтому протоколы лечения должны быть направлены на отказ по возможности от механической вентиляции и использование неинвазивных методов респираторной поддержки, таких как CPAP. Для обеспечения благоприятного исхода у младенцев с РДС большое значение имеет оптимальная поддерживающая терапия, в том числе поддержание нормальной температуры тела, организация хорошей питательной поддержки, соответствующее ведение открытого артериального протока, поддержание жидкостного баланса и циркуляции для обеспечения адекватной перфузии тканей.

Основной целью при лечении РДС является проведение таких вмешательств, которые будут способствовать увеличению выживаемости при минимизации возможного неблагоприятного воздействия. За последние 40 лет были разработаны, а также проверены в клинических исследованиях различные стратегии и методы профилактики и лечения РДС, многие из которых в настоящее время стали предметом систематизированных обзоров. Этот документ обновляет предыдущие два руководства, изданные в 2007 и 2010 гг., после критического анализа последних данных с позиции доказательной медицины за период до окончания 2012 г.

В обновленное руководство внесены изменения, касающиеся сроков назначения антенатальной кортикостероидной терапии, времени пережатия пуповины, используемой концентрации кислорода и целевых уровней сатурации при стабилизации недоношенных с РДС. Многие из предыдущих рекомендаций по раннему применению сурфактанта и CPAP в настоящее время доказаны более убедительно. Расширен раздел рекомендаций, касающихся стабилизации в родильном зале. Вопрос применения кислорода после стабилизации остается несколько спорным, но пока не будут получены другие доказательства, рекомендуется поддержание целевых уровней сатурации кислорода не ниже 90%. Поддерживающая терапия остается жизненно важным фактором для экстремально недоношенных детей. Была принята новая система оценки уровня доказательности.

Основные положения и рекомендации

Пренатальная помощь. Профилактику РДС следует начинать до рождения ребенка и привлекать как педиатров, так и акушеров в состав бригады перинатальной помощи. Выявление факторов риска и предвестников преждевременных родов позволяет выиграть время для применения профилактических мер, например, для транспортировки женщины и плода (*in utero*) в родовспомогательное учреждение третьего уровня, если это возможно. Эндогенный синтез сурфактанта значительно возрастает во время родов, поэтому не следует делать плановое кесарево сечение при беременности низкого риска до 39-й нед гестации, поскольку у многих новорожденных в таком случае может развиться РДС или другие дыхательные нарушения. Пренатальное использование стероидов уменьшает риск развития РДС, а также интравентрикулярных кровоизлияний и некротизирующего энтероколита (НЭК). Оптимальный интервал до рождения ребенка — от 24 ч до 7 дней от момента начала стероидной терапии.

Рекомендации

1. Беременные из группы высокого риска развития преждевременных родов должны транспортироваться в перинатальный центр, где персонал имеет опыт ведения новорожденных с РДС.
2. Следует провести один курс пренатальных стероидов (бетаметазон или дексаметазон) всем женщинам с угрозой преждевременных родов с 23 нед до полных 34 нед беременности.
3. Повторный курс антенатальных стероидов может быть применен, если с момента окончания первого курса прошло более 2—3 нед, и срок гестации остается менее 33 нед.
4. При плановом кесаревом сечении назначение кортикостероидов может обсуждаться вплоть до доношенного срока беременности.

5. Беременным с преждевременным дородовым разрывом плодных оболочек следует назначить антибиотики, чтобы снизить риск преждевременных родов.

6. Следует назначить коротким курсом токолитические препараты, чтобы выиграть время для транспортировки *in utero* в перинатальный центр и/или для завершения полного антенатального курса стероидов.

Стабилизация в родильном зале. У детей с дефицитом сурфактанта затруднено формирование функциональной остаточной емкости и поддержание альвеолярной вентиляции. Традиционно у многих недоношенных детей проводится немедленное пережатие пуповины для облегчения быстрого переноса на обогреваемую поверхность, где им проводится начальная респираторная поддержка с раздуванием легкого с положительным давлением, часто с использованием 100% кислорода с целью достижения видимого подъема грудной клетки и эффекта «розового ребенка». Многие из этих рутинных практик недавно были оспорены в клинических испытаниях, и современные руководства рекомендуют более мягкий подход к начальной респираторной поддержке. Термин «стабилизация» предпочтительнее реанимации для подавляющего большинства глубоконедоношенных детей. Практика быстрого пережатия пуповины была поставлена под сомнение. Существуют доказательства, подтверждающие положительный клинический эффект отсроченного пережатия пуповины (30–60 с) у недоношенных детей. Около половины объема крови недоношенных детей содержится в плаценте, и отсрочка пережатия пуповины может привести к увеличению объема крови, особенно после вагинальных родов. Метаанализ пятнадцати исследований отсроченного пережатия пуповины у недоношенных детей показал, что эта практика приводит к увеличению гематокрита, уменьшает потребность в переливании крови, сокращает частоту развития НЭК и вызывает почти 50%-ное снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний.

Рекомендации

1. По возможности, пережатие пуповины после рождения ребенка должно быть отсрочено на 60 с, при этом ребенок располагается ниже уровня матери, чтобы обеспечить плацентарную трансфузию.

2. Кислород при стабилизации должен применяться с использованием блендера: у недоношенных начинают с концентрации 21–30% и далее контролируют его применение с использованием пульсоксиметра.

3. У новорожденных, способных к самостоятельному дыханию, стабилизацию состояния начинают с проведения CPAP с давлением 5–6 см вод.ст. через маску или назальные канюли.

4. Интубация должна осуществляться только при неэффективности вентиляции с положительным давлением через лицевую маску. Детям, нуждающимся в проведении интубации для стабилизации состояния, должно осуществляться введение сурфактанта.

5. Для недоношенных < 28 нед гестации в родильном зале используются пластиковые пакеты или пленки под источником лучистого тепла для предупреждения гипотермии.

6. Если ребенок в родильном зале находится под источником лучистого тепла, необходимо проведение сервоконтроля в течение 10 мин для предупреждения перегрева.

Рекомендации по применению препаратов сурфактанта:

1. У новорожденных с РДС необходимо использовать препараты натурального сурфактанта.

2. В родильном зале введение сурфактанта показано у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), матери которых не получили антенатальный курс стероидов, или потребовалась интубация для стабилизации в родильном зале.

3. Новорожденным с РДС введение сурфактанта должно осуществляться на ранних стадиях заболевания. Предлагается следующее:

- новорожденные с гестационным возрастом (ГВ) < 26 нед — при необходимости $FiO_2 > 0,30$;

- новорожденные с ГВ > 26 нед — при необходимости $FiO_2 > 0,40$.

4. Введение порактанта альфа в начальной дозе 200 мг/кг эффективнее, чем использование порактанта альфа в дозе 100 мг/кг или берактанта.

5. Следует рассмотреть вопрос о целесообразности применения техники InSurE. Более зрелым новорожденным часто может быть выполнена экстубация с переводом на CPAP или на назальную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением (NIPPV) сразу после введения сурфактанта.

Вторая, а иногда и третья доза сурфактанта вводится при сохранении выраженных симптомов РДС, таких как персистирующая потребность в дополнительном кислороде и в проведении механической вентиляции легких.

Обеспечение кислородом после стабилизации состояния. У недоношенных детей, получающих дополнительный кислород, следует поддерживать сатурацию в диапазоне 90–95%. После введения сурфактанта следует избегать гипероксических пиков путем быстрого снижения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2). В постнатальном периоде следует избегать колебаний SaO_2 .

Неинвазивная респираторная поддержка. CPAP следует начинать с рождения всем детям из группы риска по РДС, в том числе детям со сроком гестации менее 30 нед, не нуждающимся в механической вентиляции, до возможной оценки их клинического состояния. Предпочтительнее применять короткие биназальные канюли, чем одиночную канюлю, поскольку это снижает необходимость в проведении интубации, следует использовать давление по крайней мере 6 см вод.ст.

Для детей с РДС оптимальным методом терапии должно считаться проведение CPAP в сочетании с ранним терапевтическим введением сурфактанта.

Стратегии механической вентиляции. ИВЛ применяется тогда, когда другие методы респираторной поддержки не эффективны. Продолжительность ИВЛ должна быть минимизирована для уменьшения повреждающего влияния на легкие. Параметры ИВЛ следует часто корректировать с целью поддержания оптимального объема легких. Продолжительность ИВЛ следует свести до минимума, чтобы уменьшить повреждающее действие на легкие.

При отлучении от ИВЛ целесообразно переносить умеренную степень гиперкапнии при условии поддержания рН более 7,22. Гипокапния ассоциирована с повышенным риском развития БЛД и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Следует использовать кофеин для лечения апноэ и ускорения отлучения от респиратора. Следует рассмотреть вопрос о приме-

нении кофеина у всех детей из группы риска по возникновению показаний к ИВЛ, это, например, дети с массой тела при рождении менее 1250 г, получающих неинвазивную респираторную поддержку.

Короткий курс дексаметазона может быть использован для облегчения экстубации у детей с длительностью ИВЛ более 1—2 нед.

Профилактика и лечение сепсиса. Врожденные пневмонии могут имитировать РДС; при этом наиболее распространен стрептококк группы В, хотя этиологическим фактором может быть *E. coli* и другие микроорганизмы. По этой причине оправдано обследование всех детей с РДС с исследованием культур крови, а также поиск других доказательств сепсиса, таких как нейтропения или повышенный уровень С-реактивного белка, и начало антибактериальной терапии до получения результатов. Назначение эмпирической антибактериальной терапии является спорным, поскольку не получено никаких доказательств в его поддержку; кроме того, длительное эмпирическое применение антибиотиков у недоношенных младенцев связано с неблагоприятными исходами, включая НЭК. Рутинная противогрибковая профилактика флуконазолом или нистатином может быть рекомендована у недоношенных с весом при рождении менее 1000 г для снижения риска инвазивных грибковых инфекций, хотя данное осложнение достаточно редко встречается в большинстве реанимационных центров.

Рекомендации

1. Следует начать введение антибиотиков детям с РДС до тех пор, пока не будет исключен сепсис. Пенициллин/ампициллин в сочетании с аминогликозидом назначаются наиболее часто, однако в отделениях реанимации и интенсивной терапии следует учитывать спектр бактериальных возбудителей для минимизации неоправданного воздействия. Антибактериальная терапия должна быть отменена, как только сепсис будет исключен.

2. В отделениях с высоким уровнем инвазивных грибковых инфекций рекомендуется профилактическое назначение флуконазола у детей с массой тела при рождении < 1000 г или с ГВ ≤ 27 нед беременности, начиная с 1-го дня жизни в дозе 3 мг/кг 2 раза в неделю, в течение 6 нед.

Поддерживающая терапия (рекомендации):

• **Температура, инфузионная терапия и нутритивная поддержка.** Следует всегда поддерживать температуру тела в диапазоне 36,5—37,5°C. В большинстве случаев следует начинать инфузионную терапию с внутривенного введения раствора в объеме 70—80 мл/кг в сут при условии пребывания ребенка в увлажненной атмосфере в инкубаторе. Недоношенным детям инфузионную терапию (введение жидкости и электролитов) следует подбирать индивидуально, контролируя уровень натрия и убыль массы тела. Следует ограничить введение натрия в первые дни жизни, дотацию натрия следует начать после появления адекватного диуреза при тщательном мониторинге водно-электролитного баланса. Полное парентеральное питание может быть начато в первый день для предотвращения потерь массы. При хорошей переносимости, доза нутриентов может быть быстро повышена: белка — до 3,5 г/кг в сут, жиров — до 3 г/кг в сут. Минимальное энтеральное питание следует начать с первого дня жизни.

• **Поддержание артериального давления, перфузии тканей и ведение ОАП.** Лечение артериальной гипо-

тензии рекомендовано в том случае, когда имеются доказательства плохой перфузии тканей. Необходимо поддерживать концентрацию гемоглобина в пределах нормы. Для детей, получающих респираторную поддержку, предлагаемый порог уровня гемоглобина составляет 12 г/дл в первую неделю жизни, 11 г/дл во 2-ю нед жизни и 9 г/дл — в возрасте старше 2 нед жизни.

Индометацин или ибупрофен в равной степени эффективны для терапевтического закрытия ОАП, хотя в случае использования ибупрофена меньше фактических данных о развитии преходящей почечной недостаточности или НЭК.

Заключение. РДС продолжает оставаться одним из самых частых и тяжелых заболеваний раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных. Комплексный перинатальный подход (антенатальная профилактика и адекватная постнатальная терапия) позволяет снизить летальность и уменьшить частоту осложнений при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вауэр, Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер с нем. / Р. Вауэр. — М.: Мед лит., 2011. — 192 с.
2. Володин, Н.Н. Практические вопросы профилактической перинатологии в Российской Федерации / Н.Н. Володин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 4. — С.4—7.
3. Гребенников, В.А. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных / В.А. Гребенников, О.Б. Миленин, И.И. Рюмина. — М.: Вестник медицины, 1995. — 136 с.
4. Дегтярева, М.В. Обзор основных положений Европейского консенсуса по тактике ведения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных детей. Пересмотр 2010 года / М.В. Дегтярева, В.А. Гребенников, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — № 3. — С.103—108.
5. Лучевая диагностика. Детские болезни: пер. с англ. / Г. Штаатц, Д. Хоннеф, В. Пирот, Т. Радков; под ред. проф. Т.А. Ахадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 400 с.
6. Недоношенность: пер. с англ. Дж. Ламли, Э. Райе, Г. Дженкин [и др.] / В.Х. Виктор [и др.]; под ред. В.Х. Виктора, Э.К. Вуда. — М.: Медицина, 1991. — 368 с.
7. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 849 с.
8. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям [Электронный ресурс]: метод. письмо Минздравсоцразвития РФ от 21 апреля 2010 г. № 15-4/10/2-3204 // Справочно-правовая система «Консультант Плюс».
9. Перинатальный аудит при преждевременных родах / Е.М. Вихляева [и др.]; под ред В.И. Кулакова. — М., 2005. — 245 с.
10. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: метод. рекомендации / под ред. Н.Н. Володиной. — М., 2002. — 69 с.
11. Эммануилидис, Г.К. Сердечно-легочной дистресс у новорожденных: монография / Г.К. Эммануилидис, Б.Г. Байлен; пер. с англ. Д.В. Небиеридзе, Л.Д. Мочаловой. — М.: Медицина, 1994. — 400 с.
12. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants — 2013 Update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman [et al.] // Neonatology. — 2013. — № 103. — P.353—368.
13. Crowley, P. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials / P. Crowley, I. Chalmers, M. Keirse // BJOG. — 1990. — Vol. 97. — P.11—25.
14. Yost, C.C. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review)

REFERENCES

1. *Vauer, R.* Surfactant v neonatologii. Profilaktika i lechenie respiratornogo distress-sindroma novorozhdennyh: per s nem. / R. Vauer. — M.: Med lit., 2011. — 192 c.
2. *Volodin, N.N.* Prakticheskie voprosy profilakticheskoi perinatologii v Rossiiskoi Federacii / N.N. Volodin // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. — 2003. — № 4. — S.4—7.
3. *Grebennikov, V.A.* Respiratornyi distress-sindrom u novorozhdennyh / V.A. Grebennikov, O.B. Milenin, I.I. Ryumina. — M.: Vestnik mediciny, 1995. — 136 s.
4. *Degtyareva, M.V.* Obzor osnovnyh polozhenii Evropeiskogo konsensusa po taktike vedeniya respiratornogo distress-sindroma u nedonoshennyh novorozhdennyh detei. Peresmotr 2010 goda / M.V. Degtyareva, V.A. Grebennikov, N.N. Volodin // Voprosy prakticheskoi pediatrii. — 2011. — № 3. — S.103—108.
5. *Luhevaya diagnostika. Detskie bolezni:* per. s angl. / G. Shtaac, D. Honnef, V. Pirot, T. Radkov; pod red. prof. T.A. Ahadova. — M.: MEDpress-inform, 2010. — 400 s.
6. *Nedonoshennost':* per. s angl. Dzh. Lamli, E. Raie, G. Dzhhenkin [i dr.] / V.H. Viktor [i dr.]; pod red. V.H. Viktora, E.K. Vuda. — M.: Medicina, 1991. — 368 s.
7. *Neonatologiya: nacional'noe rukovodstvo* / pod red. N.N. Volodina. — M.: GEOTAR-Media, 2009. — 849 s.
8. *Pervichnaya i reanimacionnaya pomoshch' novorozhdennyh detyam* [Elektronnyi resurs]: metod. pis'mo Minzdravsocrazvitiya RF ot 21 aprelya 2010 g. № 15-4/10/2-3204 // Spravochno-pravovaya sistema «Konsul'tant Plyus».
9. *Perinatal'nyi audit pri prezhddevremennyh rodah* / E.M. Vihyaeva [i dr.]; pod red. V.I. Kulakova. — M., 2005. — 245 c.
10. *Principy vedeniya novorozhdennyh s respiratornym distress-sindromom:* metod. rekomendacii / pod red. N.N. Volodina. — M., 2002. — 69 s.
11. *Emmanuilidis, G.K.* Serdechno-legochnoi distress u novorozhdennyh: monografiya / G.K. Emmanuilidis, B.G. Bailen; per. s angl. D.V. Nebieridze, L.D. Mochalovoi. — M.: Medicina, 1994. — 400 c.
12. *European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants — 2013 Update* / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman [et al.] // Neonatology. — 2013. — № 103. — P.353—368.
13. *Crowley, P.* The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials / P. Crowley, I. Chalmers, M. Keirse // BJOG. — 1990. — Vol. 97. — P.11—25.
14. *Yost, C.C.* Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review) / C.C. Yost, R.F. Soll. — Cochrane Database Syst Rev., 2000. — CD001456.

ПАРАМЕТРЫ КВАЗИАТТРАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПРИ ГИРУДОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

РАЙСЕ НУРЛЫГАЙНОВНА ЖИВОГЛЯД, докт. мед. наук, профессор кафедры морфологии ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия, e-mail: rrdg@mail.ru
АЛЕКСЕЙ ГЕОРГИЕВИЧ ДАНИЛОВ, аспирант ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет», врач Сургутской окружной клинической больницы, Сургут, Россия, e-mail: danilovalexeu88@mail.ru
ОЛЬГА АЛЕКСЕЕВНА БОНДАРЕНКО, аспирантка ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет», врач Сургутской клинической травматологической больницы, Сургут, Россия, e-mail: bondolaa@mail.ru
НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ЖИВАЕВА, аспирантка ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет», врач поликлиники «Врачебная косметика», e-mail: severnatasha@rambler.ru

Реферат. Цель исследования — проанализировать параметры квазиаттракторов вектора состояния организма больных эндометриозом до и после гирудорефлексотерапии, а также выявить особенности хаотической динамики поведения параметров вегетативной нервной и кардиореспираторной систем при гирудорефлексотерапии. **Материал и методы.** Лечение проводилось 30 женщинам, у пациенток оценивалась степень активности вегетативной нервной системы по показателям вариабельности сердечного ритма до и после лечения. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что после курса восстановительного лечения параметры квазиаттракторов изменились, и вектор состояния организма человека (ВСОЧ) перешел из аттрактора патологии в аттрактор саногенеза. **Заключение.** Методы восстановительной терапии на основе гирудорефлексотерапии у больных эндометриозом дают возможность управлять параметрами гомеостаза с оздоровлением внутренних генитальных органов и нормализацией патологически измененных тканей. **Ключевые слова:** гирудорефлексотерапия, вектор состояния организма человека, фазовые пространства.

PARAMETERES OF QUASI-ATTRACTORS OF WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS AT HIRUDOREFLEXOTHERAPY

RAISE N. ZHIVOGLYAD, ALEXEY G. DANILOV, OLGA A. BONDARENKO, NATALIA V. ZHIVAEVA

Abstract. The aim of researching — to analyze the parameters of quasi-attractors of vector of body's state of women with endometriosis before and after hirudoreflexotherapy and also to identify the features of the chaotic dynamics of the behavior of the parameters autonomic and cardiorespiratory systems in hirudoreflexotherapy. **Material and methods.** 30 women were treated, the degree of activity of autonomic nervous system assessed according due to heart rate variability before and after treatment. **Results and discussion.** It was found out that after course of regenerative treatment parameters of quasi-attractors changed and vector of human body's state (VHBS) moved from the attractor pathology into sanogenesis attractor. **Conclusion.** Methods of rehabilitation therapy based on hirudoreflexotherapy for patients ill by endometriosis give an opportunity to control the parameters of homeostasis, with recovering of internal genital organs and normalization of patologically changed tissues. **Key words:** hirudoreflexotherapy, vector of human body's state, phase spaces.

Введение. Эндометриоз — широко распространенное заболевание у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Эндометриоз является хроническим, прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием, поражающим 12—60% женщин репродуктивного возраста, которое характеризуется эктопическим разрастанием эндометрия [1].

Эндометриоз является одной из самых распространенных причин болевого синдрома. Он проявляется дисменореей (расстройством менструаций, сопровождающиеся болями в нижней части живота, пояснично-крестцовой области) в сочетании с общими явлениями. Последние проявляются нарушением сна, головными болями, тахикардией, диспареунией (боль в гениталиях, связанная с половым актом) и приводит к бесплодию. Частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза примерно в 3—4 раза превышает частоту бесплодия в популяции, а частота

самопроизвольного прерывания беременности (чаще в первом триместре) колеблется от 10 до 50% [2].

Эндометриоз приносит значительный ущерб здоровью, а иногда представляет угрозу жизни женщин. За последние годы, по свидетельству отечественных и иностранных ученых, отмечается рост числа гинекологических заболеваний в целом [1, 2]. При этом наблюдается увеличение частоты обнаружения эндометриоза у пациенток всех возрастных групп, начиная с детского возраста.

В последнее десятилетие увеличилось количество больных с гиперпластическими процессами эндометрия, характеризующимися обильными маточными кровотечениями. Поиск эффективных лечебных средств, способствующих устранению дисфункциональных маточных кровотечений и снижению пролиферативного потенциала клеток в тканях-мишенях органов репродуктивной системы, к сожалению, не увенчался успехом. Рас-

пространенность и трудности терапии эндометриоза оправдывают дальнейший поиск и активное, более широкое внедрение в гинекологическую практику различных немедикаментозных методов лечения с целью достижения комплексного противовоспалительного, обезболивающего и кровоостанавливающего эффекта. Таким требованиям отвечает пиявка, лечебное действие которой известно с древних времен, а механизм его остается предметом дискуссии до настоящего времени [4].

В этой связи мы изучали влияние гирудорефлексо-терапии на показатели вегетивной нервной системы и гомеостаза в целом. Особое внимание было уделено разработке новых медико-кибернетических методов изучения гомеостаза при гинекологических заболеваниях в условиях влияния гирудорефлексо-терапевтических управляющих мероприятий. Следует отметить, что представления медиков, физиологов, кибернетиков об организме, как об иерархически организованной полифункциональной системе, обеспечивающей различные регуляторные процессы как в норме, так и при патологии, продолжают развиваться и усложняться в рамках общих представлений о гомеостазе в живой и неживой природе [4, 5, 6].

За 2011 г. показатель заболеваемости эндометриозом среди женщин, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе (показатель исчислен на женское население от 15 лет и старше), составил 138,1 на 100 тыс. женского населения, в целом по Российской Федерации 149,0 на 100 тыс. женского населения. При этом сам патологический процесс принимает затяжной, хронический характер с нарушением регуляции в функциональном состоянии организма и гомеостаза в целом, значительно снижая трудоспособность женщин. Исследование этих процессов, разработка управляющих воздействий на больной организм женщины — весьма актуальная для теории и практики здравоохранения задача.

В рамках компартментно-кластерной теории биосистем и медико-кибернетического подхода возможна новая трактовка в описании гирудорефлексо-терапевтических управляющих воздействий на человека, находящегося в условиях развития или стационарирования патологического процесса [4, 5, 8, 9].

В этой связи не представляет исключения и наша попытка дать объяснение наблюдаемым положительным эффектам гирудорефлексо-терапии при лечении больных эндометриозом. Как оказывается, именно эндометриоз в значительной степени обусловлен расстройством в системе гомеостаза, что особенно проявляется в условиях проживания на Севере РФ. Экологические факторы, экстремальные климатические условия, образ жизни человека на севере создают особенности и в системе регуляций функционального состояния организма, что вызывает определенный научный интерес и составляет основу нашего научного исследования.

Материал и методы. Нами проводилось лечение больных эндометриозом методами восстановительного лечения, включающими в себя, прежде всего, гирудорефлексо-терапию (метод воздействия на рефлексогенные и биологически активные точки). На курс лечения использовалось до 120—130 особей. В дополнении больным эндометриозом с более тяжелой симптоматикой мы применяли Су-джок-терапию, (работая на кистях рук по точкам соответствия органов); фитотерапию и оксигенотерапию с кислородным концентратором New Life (Ньюлайф), оборудование

американской компании «Air Ser». Обогащение кислородом вдыхаемого воздуха способствует повышению альвеоло-артериальной разницы по кислороду и увеличению доставки количества кислорода тканям, ликвидации и уменьшению тканевой гипоксии, что является пусковым механизмом в развитии не только эндометриоза, но и многих патологических состояний. Нами отмечено, что использование оксигенотерапии в наших условиях способствует скорейшему саногенетическому выздоровлению больных.

Обследовано 30 женщин, средний возраст больных составил 32 года. Все исследуемые показатели фиксировались до начала восстановительного лечения и на момент окончания курса восстановительного лечения (на 30-й сеанс). У пациенток оценивалась степень активности вегетативной нервной системы по показателям variability сердечного ритма (BCP) с использованием пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С2» (ЗАО ИМЦ «Новые приборы», г. Самара). Определялись временные и частотные характеристики BCP: Total P (мс²) — общая спектральная мощность колебаний ритма сердца; VLF (мс²) — спектральная мощность BCP в диапазоне ультранизких частот; LF(мс²) — спектральная мощность BCP в диапазоне низких частот; HF(мс²) — спектральная мощность BCP в диапазоне высоких частот; СИМ (у.е.) — показатель активности симпатической вегетативной нервной системы; ПАР (у.е.) — показатель активности парасимпатической вегетативной нервной системы; SSS (в мин) — частота сердечных сокращений; INB (у.е.) — индекс напряженности регуляторных систем (индекс Баевского), SpO₂(в %) — процентное содержание кислорода в артериальной крови, SDNN(мс) — стандартное (среднеквадратичное) отклонение межпульсовых интервалов NN в выборке. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики до доверительного интервала с помощью пакета прикладных программ (ППП) STATISTICA. Также полученные данные обрабатывались с помощью оригинальных программ: «Идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояний биосистем в m-мерном фазовом пространстве», «Программа медицинской диагностики по расстоянию между фактической точкой вектора состояния организма человека и ближайшими центрами квазиаттракторов» [7, 8, 9].

Результаты и их обсуждение. По результатам статистической обработки параметров вегетивной нервной и кардиореспираторной систем выявлено, что значение показателя активности симпатического звена ВНС (СИМ) повысилось после курса восстановительного лечения до 18,6±1,77 по сравнению с исходным состоянием 2,97±0,43 перед внешним управляющим воздействием (ВУВ) на организм пациенток с эндометриозом, а показатель парасимпатического звена ВНС (ПАР), напротив, уменьшился после полного курса лечения со значения 18,53±1,17 до 10,47±0,89

Отчетливо изменилась картина по показателю индекса Баевского: до лечения индекс тревожности (INB) составлял 155,93±25,07 и после восстановительной терапии уменьшился почти в 6 раз (26,3±4,35). Показатель частоты сердечных сокращений на фоне проводимого лечения изменился незначительно: до лечения составил 69,2±4,81 и после лечения — 66,5±3,48. Степень насыщения артериальной крови кислородом, обозначаемая как SpO₂, в свою очередь, увеличилась со среднестатистического показателя 90,5±1,63 (перед лечением) до 97,2±0,23 (после лечения), что обуслов-

лено изменением оксигенации артериальной крови периферического кровотока после проведенного курса лечения (рис. 1).

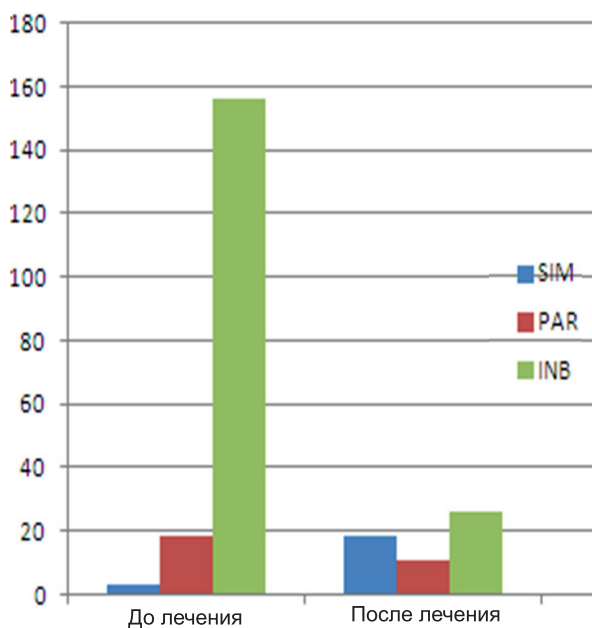


Рис. 1. Показатели SIM, PAR, INB по результатам статистической обработки функционального состояния организма пациенток до и после курса восстановительного лечения: SIM (у.е.) — показатель активности симпатической вегетативной нервной системы; PAR (у.е.) — показатель активности парасимпатической вегетативной нервной системы; INB (у.е.) — индекс напряженности регуляторных систем — индекс Баевского

В рамках теории фазатона мозга [3, 7, 8, 9] методы восстановительного лечения приводят к характерным изменениям параметров вегетативной нервной системы, в частности к изменению уровня активности симпатического и парасимпатического звеньев регуляции.

Значительное преобладание активности PAR над SIM до лечения свидетельствовало о большом функциональном снижении функции организма женщин, больных эндометриозом, но после курса лечения с применением методов восстановительной медицины наблюдается преобладание SIM над PAR. Организм из состояния парасимпатотонии перешел в состояние симпатотонии после длительного и систематического курса восстановительного лечения. Это говорит об активизации адаптационных механизмов саморегуляции и самоорганизации организма пациенток, достоверных положительных результатах лечебных методов восстановительной терапии и о переводе вектора состояния организма человека (ВСОЧ) из аттрактора патологии к аттрактору саногенеза (рис. 2).

При сравнении на рис. 2 спектральных характеристик вегетативной нервной системы у женщин, больных эндометриозом, до и после лечения выявлены такие особенности: спектральная мощность variability сердечного ритма в диапазоне ультранизких частот VLFn до лечения составляла $27,93 \pm 1,45$, а после $71,7 \pm 2,74$, также показатель спектральной мощности variability сердечного ритма в диапазоне высоких частот HFn до курса восстановительного лечения был $72,4 \pm 1,43$, а после $28,3 \pm 2,74$. Данные изменения спектральных характеристик после применения ВУВ в виде методов восстановительной терапии у женщин

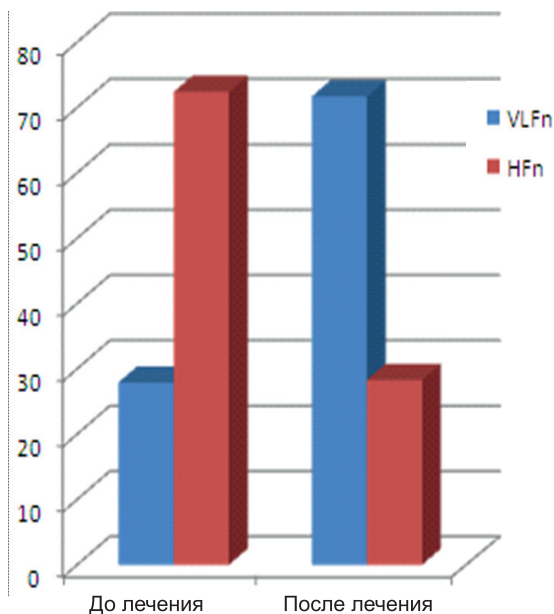


Рис. 2. Показатели VLFn, HFn по результатам статистической обработки функционального состояния организма пациенток до и после курса восстановительного лечения: VLFn (mc2) — спектральная мощность variability сердечного ритма в диапазоне ультранизких частот; HFn (mc2) — спектральная мощность variability сердечного ритма в диапазоне высоких частот

с эндометриозом также подтверждают активацию симпатического отдела ВНС и перевод организма из состояния «глубокой» парасимпатотонии в тоническое состояние.

При сравнении на рис. 3 таких показателей, как сатурация кислорода SpO_2 и частота сердечных сокращений SSS, видно, что показатель частоты сердечных сокращений на фоне проводимого лечения изменился незначительно: до лечения составил $69,2 \pm 4,81$, после

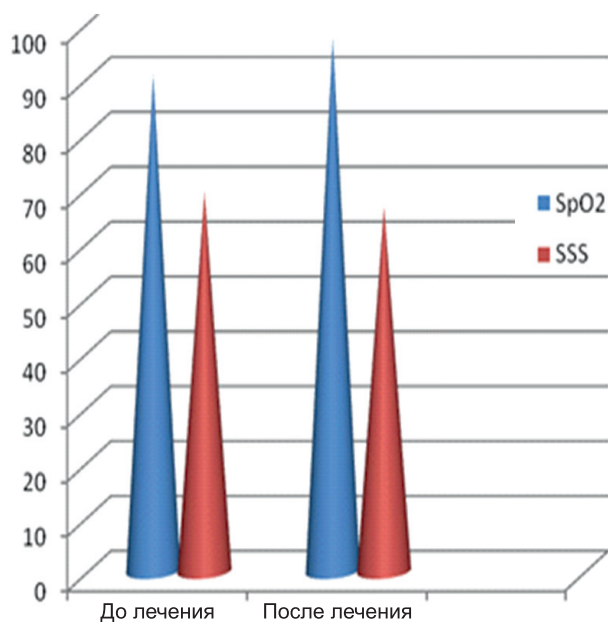


Рис. 3. Показатели SpO_2 , SSS по результатам статистической обработки функционального состояния организма пациенток с эндометриозом до и после курса восстановительного лечения:

SpO_2 (в %) — процентное содержание кислорода в артериальной крови; SSS (в мин) — частота сердечных сокращений

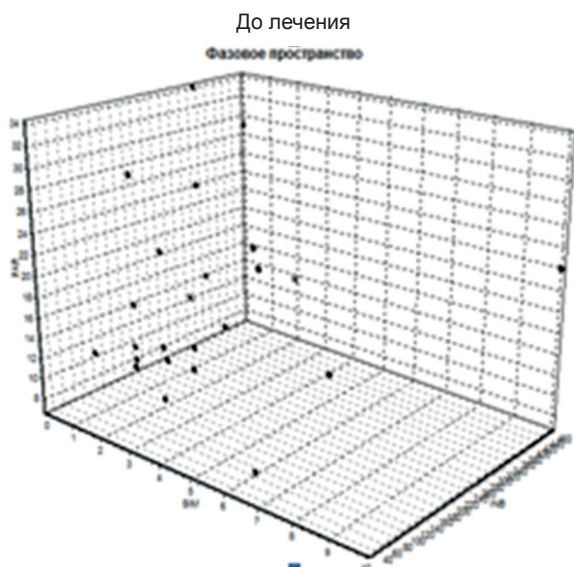


Рис. 4. Параметры квазиааттракторов показателей вариабельности сердечного ритма до лечения

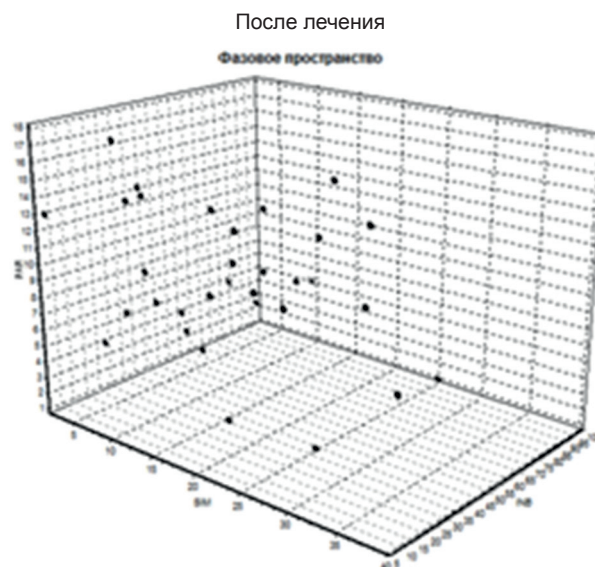


Рис. 5. Параметры квазиааттракторов показателей вариабельности сердечного ритма после лечения

лечения $66,5 \pm 3,48$, а сатурация кислорода SpO_2 выросла со значения $90,5 \pm 1,63$ (до лечения) до $97,2 \pm 0,23$ (после лечения), что обусловлено улучшением оксигенации артериальной крови, оптимизацией периферического кровоснабжения, усилением местного кровотока после гирудорефлексотерапевтического лечения [4, 7, 8, 9] (рис. 4, 5).

Данные, приведенные в таблице, подтверждают увеличение общего объема параллелепипеда после курса лечения и увеличение общего показателя асимметрии, что подтверждает интенсивность воздействия на организм комплексного метода восстановительного лечения, основополагающей из которых является гирудорефлексотерапия, и количественно отражает весьма положительный результат действия восстановительного комплекса лечебных мероприятий [5, 6, 8].

Идентификация параметров квазиааттракторов показателей вариабельности сердечного ритма до и после курса восстановительного лечения

Группа больных эндометриозом (n=30)	General asymmetry value rX (y.e.)	General value V_e (y.e.)
До лечения	$2\ 052,04 \times 10^{14}$	$1,19 \times 10^{34}$
После лечения	$2\ 089,69 \times 10^{14}$	$8,19 \times 10^{33}$

После трех курсов гирудорефлексотерапевтического лечения женщины были обследованы в женской консультации на наличие эндометриоза с помощью различных методов (УЗИ органов малого таза, гистеросальпингография, бимануальное исследование). Учитывались клинические данные. У более чем 92% пациенток с ранее диагностированным эндометриозом патологии выявлено не было. Процент выздоровления превзошел ожидаемые результаты.

Выводы:

1. Особенности протекания эндометриоза в условиях Крайнего Севера РФ характеризуются тем, что, во-первых, практически все исследуемые женщины с эндометриозом, проживающие на урбанизированном Севере в среднем от 5 и до 37 лет, до начала лечения находились в состоянии парасимпатотонии, что

определяло тяжесть и хроническое течение патологии, во-вторых, степень напряжения регуляторных систем, которую отражает индекс Баевского, и истощение резервных механизмов были достаточно высокими у всех пациенток до курса лечения, в-третьих, степень насыщения кислородом периферического кровотока согласно статистическим показателям сатурации кислорода, зарегистрированных нами у женщин, страдающих эндометриозом, была понижена до лечения, что оправдывает интеграцию в лечение оксигенотерапии на фоне гирудорефлексотерапии.

2. Комплексный метод восстановительного лечения с акцентом на применение гирудорефлексотерапии в лечении женщин, страдающих эндометриозом, дает возможность управлять гомеостазом, вызывая колебательные процессы в регуляторных процессах вегетативной нервной системы с возможностью адаптации функционального состояния организма на данной территории.

3. Увеличение вариабельности сердечного ритма и переход из парасимпатотонии в симпатотонию к концу курса лечения приводит к смещению тонического состояния (патологического) в фазовом пространстве состояний в фазическую область, благоприятную для больного после лечебных управляющих воздействий, за счет активизации автономных механизмов саморегуляции и самоорганизации, которые усиливают адаптационный потенциал, выводя вектор состояния организма человека (ВСОЧ) из аттрактора патологии в аттрактор саногенеза [6, 7, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. — М.: Медицина, 2006. — 416 с.
2. Баскаков, В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. — 452 с.
3. Вахмина, Ю.В. Модели сложных систем с позиций физики и теории хаоса-самоорганизации — Сургут, Тула, Ганновер, Вашингтон / Ю.В. Вахмина, Т.В. Гавриленко, А.А. Балтикова // Сложность. Разум. Постнеклассика. — 2013. — № 1. — С.51.

4. *Живогляд, Р.Н.* Гирудотерапия и восстановительная медицина: монография / Р.Н. Живогляд; Сургутский ГУ ХМАО-Югры. — Сургут: Издательство ООО «Таймер», 2012. — 237 с.
5. *Филатов, М.А.* Метод матриц межаттракторных состояний в идентификации психофизиологических функций человека — Сургут, Тула, Ганновер, Вашингтон / М.А. Филатов, Д.Ю. Филатова, О.И. Химикина, Ю.В. Романова // Сложность. Разум. Постнеклассика. — 2012. — № 1 — С.86—94.
6. *Филатова, О.Е.* Неопределенность и непрогнозируемость — базовые свойства систем в биомедицине — Сургут, Тула, Ганновер, Вашингтон / О.Е. Филатова, Д.Ю. Филатова, А.А. Хадарцев // Сложность. Разум. Постнеклассика. — 2012. — № 1 — С.68.
7. *Eskov, V.M.* Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems / V.M. Eskov, T.V. Gavrilenko, V.V. Kozlova, M.A. Filatov // Measurement Techniques. — 2012. — Vol. 55 (9). — P.1096—1100.
8. *Eskov, V.M.* Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science / V.M. Eskov, V.V. Eskov, O.E. Filatova, M.A. Filatov // Journal of Biomedical Science and Engineering. — 2012. — Vol. 5, № 10. — P.602—607.
9. *Eskov, V.M.* Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the chaos) in Biomedical Systems / V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, V.V. Eskov, O.E. Filatova // Journal of Analytical Sciences Methods and Instrumentation. — 2013. — Vol. 3. — P.67—74.
2. *Baskakov, V.P.* Endometrioidnaya bolezn' / V.P. Baskakov, YU.V. Cvelev, E.F. Kira. — SP.: ООО «Izdatel'stvo N-L», 2004. — 452 s.
3. *Vahmina, Yu.V.* Modeli slozhnyh sistem s pozicii fiziki i teorii haosa-samoorganizacii — Sургут, Tula, Gannover, Vashington / Yu.V. Vahmina, T.V. Gavrilenko, A.A. Baltikova // Slozhnost'. Razum. Postneklassika. — 2013. — № 1. — S.51.
4. *Zhivoglyad, R.N.* Girudoterapiya i vosstanovitel'naya medicina: monografiya / R.N. Zhivoglyad; Surgutskii GU HMAO-YUgry. — Sургут: Izdatel'stvo ООО «Taimer», 2012. — 237 s.
5. *Filatov, M.A.* Metod matric mezhatraktornyh rasstoyanii v identifikacii psihofiziologicheskikh funkci cheloveka — Sургут, Tula, Gannover, Vashington / M.A. Filatov, D.Yu. Filatova, O.I. Himikova, Yu.V. Romanova // Slozhnost'. Razum. Postneklassika. — 2012. — № 1 — S.86—94.
6. *Filatova, O.E.* Neopredelennost' i neprognoziruemost' — bazovye svoistva sistem v biomedicine — Sургут, Tula, Gannover, Vashington / O.E. Filatova, D.Yu. Filatova, A.A. Hadarcev // Slozhnost'. Razum. Postneklassika. — 2012. — № 1 — S.68.
7. *Eskov, V.M.* Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems / V.M. Eskov, T.V. Gavrilenko, V.V. Kozlova, M.A. Filatov // Measurement Techniques. — 2012. — Vol. 55 (9). — P.1096—1100.
8. *Eskov, V.M.* Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science / V.M. Eskov, V.V. Eskov, O.E. Filatova, M.A. Filatov // Journal of Biomedical Science and Engineering. — 2012. — Vol. 5, № 10. — P.602—607.
9. *Eskov, V.M.* Quantitative Registration of the Degree of the Voluntariness and Involuntariness (of the chaos) in Biomedical Systems / V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, V.V. Eskov, O.E. Filatova // Journal of Analytical Sciences Methods and Instrumentation. — 2013. — Vol. 3. — P.67—74.

REFERENCES

1. *Adamyan, L.V.* Endometriozy: rukovodstvo dlya vrachei / L.V. Adamyan, V.I. Kulakov, E.N. Andreeva. — M.: Medicina, 2006. — 416 s.

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ
ГБОУ ДПО «КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНЗДРАВА РОССИИ
приглашает на учебу

Обучение проводится на базе ГБУЗ «Городская детская больница № 1» г. Казани и Детской республиканской клинической больницы, а также родовспомогательных учреждений г.Казани. На кафедре проводится профессиональная переподготовка по специальности «неонатология», сертификационные циклы для педиатров и неонатологов, циклы тематического усовершенствования по первичной реанимации новорожденных, актуальным вопросам неонатологии для педиатров, пульмонологии детского возраста, нефрологии детского возраста, детской кардиоревматологии и др. Имеются клиническая интернатура и ординатура по педиатрии и неонатологии, аспирантура по педиатрии.

Расписание учебных циклов на 2014 год

Наименование цикла (контингент слушателей, срок)	Вид обучения	Дата проведения
Неонатология (врачи-неонатологи — 1 мес)	Сертификационный цикл	
Неонатология (врачи-педиатры, анестезиологи-реаниматологи — 4 мес)	Профессиональная переподготовка	
Пульмонология детского возраста (врачи-педиатры — 1,5 мес)	Тематическое усовершенствование	
Педиатрия (врачи-педиатры — 2 мес)	Сертификационный цикл	
Педиатрия (врачи-педиатры — 2 мес)	Сертификационный цикл	
Педиатрия (врачи-педиатры — 2 мес)	Сертификационный цикл	

По заявкам кафедра организует **выездные циклы** в лечебные учреждения Республики Татарстан и другие города России, тематика, сроки и продолжительность которых планируется по согласованию с приглашающей стороной.

Наш адрес: 420034, Казань, ул. Декабристов, 125А, Городская детская больница № 1 г. Казани, кафедра педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России; зав.кафедрой — докт. мед. наук, профессор **Сафина Асия Ильдусовна**, отв. за учебную работу доцент, канд. мед. наук **Лутфуллин Ильдус Яудатович**.

Контактный телефон/факс: (843)562-52-66.
E-mail: kafped@yandex.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ И ТЕЗИСОВ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ И ПРИЛОЖЕНИЯ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-553X (On line)

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word 2003, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5, форматирование по ширине, без переносов, должна быть напечатана на одной стороне листа форматом А4. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Стиль статей должен быть ясным и лаконичным.

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

1) ©, **инициалы и фамилии всех авторов через запятую, год** (например: © Н.Б. Амиров, А.А. Визель, З.М. Галеева, 2013);

2) **код по УДК**;

3) **название статьи (ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ)** на русском и английском языках;

4) **ИМЯ, ОТЧЕСТВО И ФАМИЛИЮ(И) автора(ов) полностью**, после каждой фамилии указать ученую степень, ученое звание, занимаемую должность, полное название кафедры (подразделения), учреждения города, где работает(ют) автор(ы), контактный телефон и/или e-mail на русском языке и их перевод на английский язык;

5) реферат, структурированный и отражающий основное содержание статьи, на русском языке (от 100 до 250 слов) и перевод структурированного реферата на английский язык;

6) **ключевые слова**, отражающие смысловую часть статьи (не более 6), на русском языке и их перевод на английский язык.

3. Принимаются к опубликованию **статьи на английском языке**, при этом должны быть выполнены все требования как для русскоязычных статей, но с обратным переводом соответственно.

4. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

5. В конце статьи должны быть подписи всех авторов с указанием ученой степени и звания, полностью указаны фамилия, имя, отчество, место работы и должности всех авторов, контактный адрес, номер телефона и адрес электронной почты одного из авторов.

6. Высылать статью в печатном виде в 2 экземплярах (статьи направляются на рецензирование), квитанцию об оплате и одновременно представлять статью в электронном виде на магнитном носителе (CD-R, CD-RW, флеш). **Файл называется по фамилии первого автора**. Если у первого автора несколько статей, то им присваиваются номера после фамилии, например: Амиров Н.Б.-1, Амиров Н.Б.-2 и т.д. Приветствуется направление фото первого автора в формате jpg.

7. Рубрикация журнала: Передовая статья. Оригинальные статьи (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Лекции. Краткие сообщения. Рецензии. Дис-

куссии. Съезды, конференции, симпозиумы, общества. Из практического опыта. Юбилейные и исторические даты, история медицины. Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинические наблюдения и др.

8. Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15 страниц, число рисунков — не более 5—6; **таблицы** должны быть построены наглядно, иметь название над таблицей, их заголовки должны точно соответствовать содержанию графа (междустрочный интервал в таблицах — 1); таблицы не должны представлять собой скан; **рисунки** должны иметь номер и название под рисунком. Отсканированные фотографии должны иметь разрешение не ниже 300 dpi. **Текст**: все части статьи (текст, таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. Все цифры, итоги, проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать ссылки на таблицы и рисунки и их порядковые номера. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Статьи объемом до 6 страниц могут быть размещены в рубрике «Короткие сообщения».

Рисунки, таблицы, реферат и список литературы входят в общий объем статьи.

Содержание статьи:

введение, обосновывающее постановку задач исследования;

материал и методы исследования;

результаты и их обсуждение;

заключение (выводы);

перечень цитируемой литературы.

9. **Название** статьи должно отражать основное содержание работы и **обязательно** должно быть представлено на **русском и английском языках**. **Реферат** (должен содержать от 100 до 250 слов) и **ключевые слова** (не более 6 слов) **должны быть** представлены на **русском и английском языках** (ключевые слова должны стоять после реферата).

Редакция оставляет за собой право исправлять присланные авторами на английском языке без согласования с авторами **название статьи, реферат и ключевые слова** при противоречии их правилам английского языка или неправильного употребления терминологии. *Например*: внебольничная пневмония. Неправильный перевод: out-of hospital pneumonia. Правильный перевод: community acquired pneumonia.

10. В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи — не более 10 страниц машинописного текста.

11. Объем **обзорно-теоретических статей** и статей в рубрику «**Клинические лекции**» заранее согласовываются с редакцией журнала.

12. Библиографические ссылки в тексте статьи надо давать в квадратных скобках с указанием номера согласно списку литературы: *Например*: ...согласно данным [11]...

В конце статьи приводится список литературы в соответствии с ГОСТ 7.1—2003 «Библиографическое

описание документа» (для обзоров — не более 50, для оригинальных статей — не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранных языках). После фамилии автора(ов) указываются названия работ, место издания, издательство, год издания, номер тома и выпуска, страницы (от — до) и ГОСТ Р7.0.5-2008 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

Для вхождения в базу данных Scopus **необходимо подавать список цитируемой русскоязычной литературы в романской транскрипции**. Для этого можно воспользоваться сайтом: <http://translit.ru>. Во избежание ошибок, а также для облегчения работы не стоит делать транслитерацию вручную. Представление в References только транслитерированного (без перевода) описания недопустимо, так как делает такое описание совершенно не читаемым (поэтому, после транслитерированного названия необходимо поместить перевод названия статьи на английский язык). N.B.! Если в списке есть иностранные публикации то они полностью повторяются в русскоязычном списке литературы. Зарубежные базы данных огромное внимание уделяют правильной индексации ссылок.

Таким образом, после списка литературы на русском, необходимо поместить References по указанному примеру:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article (translit) [Title of article — translation] *Title of Journal — [Title of journal — translation]*, 2005, vol. 10, no. 2, pp. 49-53.

Примечание. Допускается порядок списка литературы по мере цитирования.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ И СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

© Н.Н. Кривкина, Э.Н. Ахмадеева, А.Я. Валиуллина, 2013

Пробел

УДК 616-053.3:616.329-089

Пробел

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Пробел

Наталья Николаевна Кривкина, аспирант кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, тел. 8-917-34-555-28, e-mail: sunnatali@msn.com

Эльза Набиахметовна Ахмадеева, докт. мед. наук, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, тел. 8-903-312-37-57, e-mail: pediatr@ufanet.ru

Альфия Ягфаровна Валиуллина, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, тел. 8-937-322-60-78, e-mail: doctoralfiya@gmail.com

Пробел

Реферат. Цель исследования — охарактеризовать здоровье детей младенческого возраста, родившихся недоношенными. Материал и методы. Под наблюдением находилось 519 недоношенных детей,

которых разделили на 3 группы: 1-я группа — дети с экстремально низкой массой тела при рождении (44 ребенка), 2-я группа — дети с очень низкой массой тела при рождении (142 младенца) и 3-я группа — дети с низкой массой тела при рождении (333 младенца). *Результаты и их обсуждение.* Выявлено, что исходы перенесенных заболеваний у недоношенных детей исследуемых групп к концу первого года жизни были разнообразны — от практически здоровых до детей с ограниченными возможностями. *Заключение.* Факторами риска, влияющими на тяжесть исходов, являются отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери в 100% случаев, сам факт недоношенности и весовая категория преждевременно родившихся младенцев.

Пробел

Ключевые слова: новорожденные, дети с низкой и экстремально низкой массой тела, раннее развитие недоношенных.

Пробел

THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HEALTH PREMATURE INFANTS DEPENDING ON THEIRS BIRTH WEIGHT

Пробел

Natalia N. Kryvkina, graduate student of hospital pediatrics GBOU VPO «Bashkir State Medical University» Russian Ministry of Health, Ufa city, Russia, tel. 8-917-34-555-28, sunnatali@msn.com

Elsa N. Akhmadeeva, MD, Head of the Department of Hospital Pediatrics GBOU VPO «Bashkir State Medical University» Russian Ministry of Health, Ufa city, Russia, tel. 8-903-312-37-57, pediatr@ufanet.ru

Alfia Ya. Valiulina, PhD, Assistant Professor Department of Hospital Pediatrics GBOU VPO «Bashkir State Medical University» Russian Ministry of Health, Ufa city, Russia, tel.8-937-322-60-78, doctoralfiya@gmail.com

Пробел

Abstract. Aim. The purpose of our study was to characterize health of premature infants. *Material and method.* Under our observation were 519 children. We are divided them into 3 groups. In the first group were 44 preterm birth with extremely low birth weight. In the second — 142 premature with very low birth weight. And in the last one — 333 children with low birth weight. *Results.* It was revealed that outcomes of perinatal pathologies during first year of life were variables. It occur such healthy children as invalid infants. *Conclusion.* Factors, which may cause severe pathology, were not only the fact of preterm born, but also the compromised obstetric-gynecologic history of mothers in 100% of cases.

Пробел

Key words: premature infants, extremely low birth weight, obstetric-gynecologic history.

Пробел

Текст структурированной статьи

Пробел

Литература

1. Аржанова, О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Т. LIII, № 1. — С.37—41.

2. Виноградова, И.В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Л.Г. Ногтева // Практическая медицина. — 2008. — № 31. — С.67—69.

3. Antenatal Corticosteroids Prior to 24 WEEKS «Gestation and Neonatal Outcome of Extremely Low

Birth Weight Infants» / S. Abbasi, C. Oxford, J. Gerdes [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2009. — Vol. 32. — P.19—23.

4. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in preterm infants: a complex relationship / L. Gagliardi, R. Bellu, R. Zanini [et al.] // *Pediatr Perinat Epidemiol.* — 2009. — Vol.23, № 6. — P.90—582.

Пробел

References

1. Arzhanova, O.N. Jetiopatogenez nevydashivaniya beremennosti [Etiopathogenesis of miscarriage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej — Journal of Obstetrics and Women's diseases.* 2004, vol. 53, no. 2, pp. 37-41.

2. Vinogradova, I. V. Katamnestichekoe nabljudenie za det'mi s jekstremal'no nizkoj massoj tela pri rozhdanii [Follow-up observation of children with extremely low birth weight] — *Prakticheskaja medicina – Practical Medicine*, 2008, vol. 31, pp. 67-69.

3. Abbasi S., Oxford C., Gerdes J. et al. Antenatal Corticosteroids Prior to 24 WEEKS «Gestation and Neonatal Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants» *Am. J. Perinatol.*, 2009, vol. 32., pp.19-23.

4. Gagliardi L., Bellu R., Zanini R. et al. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in preterm infants: a complex relationship *Pediatr Perinat Epidemiol.*, 2009, vol. 23, no. 6, pp.90-582.

13. **Краткие сообщения и тезисы** предоставляются объемом не более 1—4 страниц машинописного текста без иллюстраций, таблиц и списка литературы, структурированные как тезисы: **название — ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ.** С новой строки — **Ф.И.О. автора(ов) полностью.** С новой строки — **учреждение, город, страна. С новой строки через интервал — цель исследования, материал и методы, результаты и их обсуждение, выводы (заключение).** При оформлении кратких сообщений в сокращенном виде редакция оставляет за собой право опубликовать их в приложении к журналу.

14. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений физических мер, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Единицы измерений должны быть приведены в системе СИ.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи (по согласованию с авторами). Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания.

16. **При формировании материалов конференций и съездов в приложение к журналу принимаются тезисы.** Правила оформления тезисов такие же, как для коротких сообщений.

17. **Уважаемые коллеги!** В связи с тем, что статьи и сведения в статьях, публикуемых в научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», **будут помещаться** в ведущих

российских и мировых библиографических и реферативных изданиях, **в электронных информационных системах**, включая распространение произведений посредством размещения их электронных копий в базе данных Научной электронной библиотеки (НЭБ), представленной в виде научного информационного ресурса сети Интернет www.elibrary.ru, а также включаться в одну из трех систем цитирования Web of Science: Science Citation Index Expanded (база по естественным наукам), Social Sciences Citation Index (база по социальным наукам), Arts and Humanities Citation Index (база по искусству и гуманитарным наукам), Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef. **Авторы оригинальных статей должны предоставлять на безвозмездной основе редакции журнала права на использование электронных версий статей, соблюдать международные правила построения публикаций и резюме к ним.** В структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце целей исследования). **Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы.**

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются редколлегией и не возвращаются.

19. В связи с тем, что журнал издается на средства авторов и подписчиков, стоимость публикации одной страницы формата А4 составляет 600 (шестьсот) рублей. Квитанция об оплате присылается вместе со статьей.

20. **С аспирантов** (единственный автор) за публикацию рукописей **плата не взимается.**

21. **Правила** оформления статей могут совершенствоваться в соответствии с требованиями ВАК. Следите за изменениями на сайтах, а также в последнем вышедшем номере журнала.

Статьи в печатном виде в 2 экземплярах и на электронных носителях с квитанцией об оплате направлять по адресу: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, КГМУ, в редколлегию журнала ВСКМ для Н.Б. Амирова и по e-mail: vskmjournl@gmail.com.

По возникающим вопросам обращаться в редколлегию журнала: Амиров Наиль Багаевич (главный редактор), **e-mail: namirov@mail.ru**; Визель Александр Андреевич (заместитель главного редактора), **e-mail: lordara@mail.ru**; Галеева Зарина Мунировна (ответственный секретарь редколлегии), **e-mail: zarina26@bk.ru**; Шаймуратов Рустем Ильдарович (компьютерное сопровождение журнала), **e-mail: rustem@gmail.com**.

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-76, факс +7 (843) 277-88-84.

По вопросу размещения рекламы в журнале и оформлению договоров обращаться в Отдел договоров и рекламы ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина». Контактное лицо директор Амирова Рената Наилевна, 420043, Казань, ул. Вишневского, 57-83, тел.: 8-903-307-99-47; **e-mail: renata1980@mail.ru**

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-553X (On line)

THE RULES FOR ARTICLES REGISTRATION FOR AUTHORS

1. The article should be edited in Word, Times New Roman, font size of 12, interval of 1,5, in width formatting, non carrying, interval in tables of 1 only on one side of the sheet. Printing fields should be 25 mm from top, 20 mm from

the bottom, 30 mm from left, 15 mm from right. Pages should not be numbered. Article style should be laconic and clear.

2. Please, register on the first page of article according to the followings: (through the blank):

1) © **initials and surname of all authors, year** (for example: ©N.B.Amirov, A.A.Vizel, Z.M.Galeeva, 2013);

2) **code of the UDC**;

3) **TITLE OF ARTICLE (IN CAPITAL LETTERS)** in Russian and English;

4) **names of authors (full)**; scientific degrees, position, full name of the department, institution, contact phone number and e-mail address (in Russian and English);

5) **abstracts** of the article in Russian (from 100 to 250 words) and English;

6) **key words** in Russian and English (not more than 6);

7) **article** written in English are accepted for publishing (according to the same rules with the abstract and key words translated into Russian).

3. The article should be referred by official letter from Institution where the basic material for article was performed with stamp and signed by research director. If article referred from the few foundations letters of recommendation should be applied from each foundation. Please, mention if article reflects materials from thesis.

4. Each author of the article should sign in the end of the article and mention his full name, position and scientific degree in foundation, corresponding address with telephone number and e-mail address of one of the authors.

5. 2 copies of the article should be mailed to the Editorial Committee with electronic copy (floppy 3,5" 1,44 MB, CD-R, CD-RW). This copy should be named by first author. If the first author sends a few articles they will be consecutively numbered, for example: Amirov N.B.-1, Amirov N.B.-2, and so on. The direction of a photo of the first author in jpg format is welcomed.

6. Rubrication of articles collection: 1. Leading article. 2. Original articles (clinical and theoretical papers). 3. Surveys. 4. Lectures. 5. Brief information. 6. Reviews. 7. Discussions. 8. Conventions, symposiums, conferences, Meetings, Societies. 9. Jubilee dates, History of Medicine. 10. Clinical trials.

7. Volume of paper referring to «Original investigations» should not exceed 15 pages and numbers of pictures 5—6, **tables** must be set presentable, clearly titled, according to the text (with interval of 1). All parts of the text should be placed on its own order. All figures and results, in tables must be thoroughly checked by authors and meet figures in text. All tables should be placed in the right order.

Pictures and tables are included in article volume.

8. Article content:

introduction with aim and tasks of the investigation;

material and methods;

results;

discussion;

conclusion (s);

refereeing literature.

9. **The title of the article** must reflect the content of the article and written in Russian and English. Abstract should not exceed 1/2 page (not more than 250 words) including Title and Key words, reflecting the main contents of investigation in Russian and English. Key words follows the Abstract.

10. In rubric «From practical experience» papers reflecting authors original experience in medical practice

are accepted in volume of not more than 10 pages.

Short reviews should not exceed 1—2 pages without pictures, interval of 1, tables and literature made and abstracts. **TITLE.**

(New line) **Names of the author(s).**

(New line) **Institution, city, country.**

(New line) **Aim of the study, materials and methods, results and discussion, conclusion.**

11. Volume of the articles of «**theoretical review**» and «**Clinical lectures**» suppose to be discussed with Editorial Committee beforehand.

12. Bibliographic references in text should be given in numbers in square brackets according to the list of the literature. *Example:* according to the data [11] ...

References list should be given in the end of the article (for Reviews not more than 50 sources, for Original papers not more than 20). Cited authors should be followed by alphabetical order (first in Russian, then in foreign languages (English). After author's names the title of the article, place of edition, editorial year, source volumes, numbers and pages should be given. (following the GOCT 7.1—2003 «Bibliographic description of documents»).

Note: List of the literature according to citation could be allowed.

13. **Words, names and titles abbreviation** (except terms, rates and values widely used in physics, chemistry, mathematic) not allowed. Measuring units ought to be in the Système International (SI) units.

14. Editorial Committee keeps rights to reduce and edit articles (in coordination with authors). Articles already published or directed in (to) other Editions are not accepted.

15. Abstracts of the conferences and congresses are accepted to the Supplement of the Journal. Rules for the abstracts are the same as for the Brief Information.

16. **Dear colleagues!** Contents of published articles in ICDC collection will be located in worldwide known bibliographic editions and electronic information systems, that's why authors should keep international rules for registration of articles and abstracts. Papers should always consist of Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion.

Abstracts in Russian and English should not exceed 200 words and consist of Title, authors names, Name of Foundation and Key words (in Russian and English, not more than 6).

17. Articles made out of required rules wouldn't be considered and returned back to authors.

18. Publication for post-graduate students is free.

Articles in electronic carrier should be directed to the following address: 420059, Kazan, Orenburgskiy tract, 132, e-mail: vskmjournal@gmail.com, namirov@mail.ru, lordara@mail.ru, zarina26@bk.ru, russtem@gmail.ru .

Phone +7 (843) 291 26 76; fax +7 (843) 277 88 84.

www.kgmu.kcn.ru , www.es.rae.ru/vskm, www.hospitalmvdrt.ru, www.mschmvdrt.ru, https://twitter.com/vskmjournal

Department of advertising: «Modern Clinical Medicine», 57-83, Vishnevsky str., Kazan-city, Republic of Tatarstan, Russia, 420043.

Renata N. Amirova, tel.: **+7-903-307-99-47**; e-mail: **renata1980@mail.ru**

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ НА ПУБЛИКАЦИЮ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Принимаются только рецензии от доктора наук — специалиста той области науки, которой посвящена статья и не являющегося руководителем или консультантом диссертационного исследования автора статьи. Подпись доктора наук должна быть заверена гербовой печатью организации, в которой работает рецензент. К статье могут прилагаться рецензии нескольких докторов наук.

2. Все статьи оцениваются рецензентами по следующим параметрам:

- оригинальность статьи;
- значимость статьи;
- качество статьи;
- способ представления материала;
- адекватность цитируемых источников;
- степень соответствия рубрикам журнала.

ПРИМЕРНАЯ СТРУКТУРА РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ

В редакцию журнала «Вестник современной клинической медицины»
«__» _____ 20__ г.

РЕЦЕНЗИЯ

на статью: <авторы, название>

Статья посвящена решению актуальной задачи <...>

В ней рассматривается <...>; предлагается <...>

По статье можно сделать следующие замечания <...>

Статья содержит новые результаты, представляет интерес для специалистов в области <...> и может быть рекомендована к публикации в научном журнале «Вестник современной клинической медицины».

В случае отрицательного мнения рецензента о возможности публикации необходимо обоснование или рекомендации по доработке рукописи.

Должность, ученая степень, ученое звание

Подпись

Расшифровка подписи

Дата

О себе (рецензент) сообщаю:

Фамилия _____

Имя, отчество _____

Организация _____

Ученая степень _____

Звание, должность _____

E-mail _____@_____

Служ. тел. (с кодом города) _____

Факс (с кодом города) _____ моб. тел. или дом. тел. _____

Почтовый адрес (с индексом) _____

Личная подпись рецензента: _____

Уважаемые коллеги!

Направляя рецензию на статью для научного журнала «Вестник современной клинической медицины», вы тем самым удостоверяете, что данная статья содержит новые интересные результаты и заслуживает публикации.

Редакция журнала благодарит вас за сотрудничество.

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2014 ГОД

**Вестник современной
клинической медицины**

ММЦ «Остель-Клиника»

форма № ПД-4

БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 4 номера журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2011 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО _____
2. Место работы, адрес, телефон _____
3. Должность _____
4. Специальность _____
5. Дата рождения _____

Адрес доставки:

1. Индекс _____
2. Район, регион, область _____
3. Город _____
4. Улица _____
5. Дом _____ корпус _____
- квартира/офис _____
6. Телефон _____

1 6 5 7 0 6 3 6 5 8 (ИИН получателя платежа) (наименование получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 2 0 0 0 0 0 0 9 4 7 6 (номер счета получателя платежа)

в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0 (наименование банка получателя платежа)

3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 7 0 (номер лицевого счета (код) платежщика)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: _____ (наименование платежа)
подписка на журнал «Вестник современной клинической медицины» (2013 г.)

Ф.И.О. платежщика _____
Адрес платежщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.
Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 201 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись платежщика** _____

**Вестник современной
клинической медицины**

ММЦ «Остель-Клиника»

1 6 5 7 0 6 3 6 5 8 (ИИН получателя платежа) (наименование получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 2 0 0 0 0 0 0 9 4 7 6 (номер счета получателя платежа)

в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0 (наименование банка получателя платежа)

3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 7 0 (номер лицевого счета (код) платежщика)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: _____ (наименование платежа)
подписка на журнал «Вестник современной клинической медицины» (2013 г.)

Ф.И.О. платежщика _____
Адрес платежщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.
Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 201 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись платежщика** _____

**Квитанция
Кассир**